

**ERGEBNISSE DER PLASMOZYTOMTHERAPIE
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER
PROGNOSTISCHEN WERTIGKEIT EINIGER
WICHTIGER BIOCHEMISCHER PARAMETER**

Johann Gerber

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552314_0077

Aus dem Institut für Klinische Chemie am Klinikum
Großhadern der Universität München
Direktor: Prof. Dr. M. Knedel

ERGEBNISSE DER PLASMOZYTOMTHERAPIE UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DER PROGNOTISCHEN WERTIGKEIT EINIGER
WICHTIGER BIOCHEMISCHER PARAMETER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Johann Gerber
aus
Rohrbach

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Fateh-Moghadam

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Knedel

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3.10.1978



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG</u>	1
2. <u>PATIENTENGUT, THERAPIEFORMEN UND METHODIK</u>	5
2.1. PATIENTENGUT	5
2.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung und Vergleich mit dem Urmaterial	6
2.1.2. Häufigkeitsverteilung der Immunklassen u. des L-Typs u. Vergleich mit dem Urmaterial	8
2.2. THERAPIEFORMEN	9
2.2.1. Zytostatische Behandlung in Kombination mit Kortikoiden und anabolen Hormonen	9
2.2.2. Strahlentherapie	12
2.2.3. Chirurgische Maßnahmen	13
2.2.4. Allgemeinmaßnahmen und symptomatische Therapie	13
2.3. METHODIK	15
3. <u>ERGEBNISSE</u>	17
3.1. M-GRADIENTEN-VERÄNDERUNG	17
3.2. HÄMOGLOBIN-ANSTIEG	19

	Seite
3.3. NORMALISIERUNG EINER HYPERCALCÄMIE	20
3.4. ALBUMIN-ANSTIEG	22
3.5. ANSTIEG DER POLYKLONALEN IMMUNGLOBULINE	23
3.6. RÖNTGENOLOGISCHE UND SUBJEKTIVE THERAPIEERFOLGSKRITERIEN	25
3.7. ÜBERLEBENSZEIT	26
3.7.1. Einfluß der Immunklasse und des L-Typs auf die Überlebenszeit	27
3.7.2. Einfluß des Alters und Geschlechts auf die Überlebenszeit	30
3.7.3. Einfluß der Therapieerfolgskriterien u. anderer Parameter auf die Überlebenszeit	33
3.7.3.1. M-Gradient	33
3.7.3.2. Hämoglobin	37
3.7.3.3. Serumcalcium	41
3.7.3.4. Kreatinin	42
3.8. NEBENWIRKUNGEN	44
3.8.1. Leukopenie	44
3.8.2. Thrombopenie	45
3.8.3. Sonstige Nebenwirkungen	47
4. <u>KASUISTIK</u>	48
5. <u>DISKUSSION</u>	54
6. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	77
7. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	79

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Obwohl das Krankheitsbild des Plasmozytoms seit über hundert Jahren bekannt ist, war die Therapie bis in die Mitte der fünfziger Jahre unseres Jahrhunderts ohne größere Erfolge. Lediglich Knochenschmerzen und andere subjektive Symptome konnten durch lokale Strahlentherapie, Steroide und Zytostatika wie Urethan vorübergehend gebessert werden. Wegen zu schwerwiegender Nebenwirkungen kam man jedoch bald wieder vom therapeutischen Einsatz von Urethan wie auch anderen zytostatischen Mitteln wie z.B. Stilbamidin und Pentamidin ab (38,40,41,50,56,67,72). Auch Versuche mit Folsäure- und Purinantagonisten wurden wegen zu großer Toxizität bzw. ungenügender Wirksamkeit nach kurzer Zeit genauso abgebrochen wie die kombinierte Therapie mit Azaserin und Thioguanidin (26,39). Den gleichen Schwierigkeiten stand man bei der Verwendung von Vinblastin, Trenimon und Cytosinarabinosid gegenüber (54,59).

1958 erprobten BLOKHIN und Mitarb. in Moskau erstmals Melphalan mit eindrucksvollem Erfolg bei der Behandlung von Plasmozytompatienten (15). Melphalan ist ein Phenylalaninderivat des Stickstoff-Lost und wirkt durch Alkylierung von Purinbasen der Nukleinsäuren hemmend auf die Zellproliferation (s.Abb. 1). Es war in der Absicht, die Toxizität des N-Lost zu vermindern und gleichzeitig einen

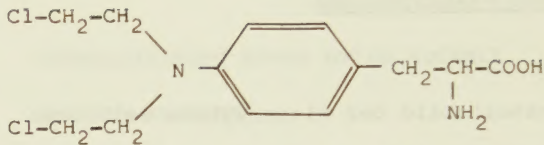


Abb 1: Strukturformel von Melphalan (p-Di(2-chloräthyl)-
-amino-L-phenylalanin)

physiologischen Träger einzuführen, 1953 von BERGEL und STOCK synthetisiert worden (9). In zahlreichen klinischen Studien konnte seitdem die vorzügliche Wirkung von Melphalan beim Plasmozytom gezeigt werden; bis heute ist es in seiner Wirksamkeit bei der Plasmozytomtherapie von keinem anderen Zytostatikum übertroffen worden. Nur Cyclophosphamid, ein weiteres Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantien, erwies sich als dem Melphalan ungefähr gleichwertig (16,18,25,48,69,70).

Diese beiden Zytostatika stellen die wesentlichsten Medikamente in der Behandlung des Plasmozytoms dar. Prinzipiell wird dabei zwischen einer hochdosiert intermittierenden Applikationsform und einer kontinuierlich niedrigdosierten Therapieform unterschieden.

In Kombination zur zytostatischen Therapie werden vor allem Steroide und Anabolika verabreicht. Bei solitären Plasmozytomen, lokalisierbaren Skeletveränderungen bzw. bei Gefahr von Frakturen infolge von Osteolysen wird

häufig die Strahlentherapie, eventuell kombiniert mit chirurgischen Maßnahmen, eingesetzt. Daneben bilden sicherlich auch die symptomatische Therapie und die Allgemeinmaßnahmen einen wichtigen Teil der Plasmozytombehandlung. Hierher gehören in erster Linie die Prophylaxe der frakturgefährdeten Knochen durch Stützkorsett, gegebenenfalls operative Fixierung, die Behandlung einer stärkeren Anämie, eine γ -Globulinsubstitution bei manifestem Antikörpermangelsyndrom, die frühzeitige antibiotische Behandlung von Infektionen und eine Grippeprophylaxe (17,19,26,34,44,47,68,80).

In der vorliegenden Arbeit wird nun anhand einer retrospektiven Studie über die Erfahrungen mit einer kontinuierlich niedrigdosierten Zytostatikatherapie in Kombination mit anderen therapeutischen Maßnahmen berichtet. Es soll dabei vor allem zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. Wie veränderten sich die folgenden wichtigen Parameter während der Therapie?

1.1. M-Gradient

1.2. Hämoglobin

1.3. Hypercalcämie

1.4. Albumin

1.5. Polyklonale Immunglobuline

1.6. Röntgenologische und subjektive Kriterien

2. Welche prognostische Bedeutung hatten verschiedene Parameter für die Überlebenszeit?

2.1. Alter und Geschlecht

2.2. Immunklasse und L-Typ

2.3. M-Gradient

2.3.1. M-Gradient zu Therapiebeginn unter bzw. über 3 g/100ml und unter bzw. über 4 g/100ml

2.3.2. M-Gradient-Rückgang während der Therapie bis mind. 20%, zwischen 20 und 50%, 50% und mehr

2.4. Hämoglobin

2.4.1. Hämoglobin zu Therapiebeginn unter 11 g/100ml, zwischen 11 und 13 g/100ml und über 13 g/100ml

2.4.2. Hämoglobin-Anstieg während der Therapie um mind. 2 g/100ml oder kein Hämoglobin-Anstieg um mind. 2 g/100ml bei zuvor bestehender Anämie von unter 11 g/100ml

2.5. Hypercalcämie bzw. normale Calciumwerte zu Therapiebeginn

2.6. Erhöhte bzw. normale Kreatininwerte zu Therapiebeginn

3. Wie waren die Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Zytostatikumdosierung?

3.1. Leukopenie

3.2. Thrombopenie

3.3. Sonstige Nebenwirkungen

2. PATIENTENGUT, THERAPIEFORMEN UND METHODIK

2.1. PATIENTENGUT

Im Rahmen einer größeren Studie über das Plasmozytom wurden die Unterlagen von 835 Patienten mit monoklonalen Gammopathien ausgewertet; 709 davon hatten ein Plasmozytom. Die Patienten waren in der Zeit von 1955 bis 1977 an einer der Münchner Kliniken oder an einem Krankenhaus in der Umgebung Münchens stationär gewesen. In erster Linie wurden jedoch die Krankengeschichten der ehemaligen 1. und 2. Medizinischen Universitätsklinik in München (Innenstadtklinikum) zur Auswertung herangezogen. Der Hauptanteil der dort stationären Patienten wurde nach der Entlassung bzw. vor der stationären Aufnahme regelmäßig in der Ambulanz für paraproteinämische Hämoblastosen (Leitung: Prof.Dr.med. A.Fateh-Moghadam) mitbetreut. Die dabei gewonnenen Daten wurden ebenfalls in die Auswertung miteinbezogen.

Bei sämtlichen 709 Patienten war die Diagnose "Plasmozytom" gesichert. Die Diagnose wurde dann als gesichert angesehen, wenn sich histologisch, immunologisch, klinisch-hämatologisch, röntgenologisch oder autoptisch ein eindeutiger und beweisender Befund ergab, bzw. auch dann, wenn sich

bei einer Untersuchungsmethode ein Verdacht auf Plasmo-
zytom ergab, der sich dann durch eine weitere Unter-
suchungsmethode erhärten ließ.

Für die Untersuchungen zu dieser Arbeit fanden nur solche
Plasmozytompatienten Verwendung, die zytostatisch behan-
delt worden waren und bei denen Daten über einen längeren
Beobachtungszeitraum bekannt waren. Es verblieben des-
halb von den 709 Patienten mit gesichertem Plasmozytom
noch 111 Patienten, die für diese Arbeit verwendet werden
konnten.

2.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung und Vergleich mit dem Urmaterial

Das Alter dieser 111 Patienten schwankte zwischen 33 und
87 Jahren bei Diagnosestellung. 65.7% aller Patienten
waren zwischen 50 und 69 Jahren alt, als die Diagnose
"Plasmozytom" gestellt wurde. Eine genaue Aufschlüsselung
nach Altersgruppen gibt Tab. 1 wieder. Unter den 111 Pa-
tienten waren 70 Männer und 41 Frauen.

Ein Vergleich des Gesamtkollektivs der 709 Plasmozytom-
patienten mit den 111 hier ausgewählten Patienten bezüglich
Alter und Geschlecht zeigt, daß kein wesentlicher Unter-
schied zwischen den beiden Kollektiven besteht (s.Tab. 1u.2).

	Urmaterial		ausgewähltes Koll.	
	abs.	rel. %	abs.	rel. %
30-39 J.	26	4.2	3	2.7
40-49 J.	54	8.8	15	13.5
50-59 J.	148	24.1	32	28.8
60-69 J.	212	34.5	41	36.9
70-79 J.	138	22.4	14	12.7
üb.80 J.	37	6.0	6	5.4

Tab 1: Vergleich der Altersverteilung zwischen Urmaterial
und ausgewähltem Kollektiv

	Urmaterial		ausgewähltes Koll.	
	abs.	rel. %	abs.	rel. %
weiblich	302	45.7	41	36.9
männlich	359	54.3	70	63.1

Tab 2: Vergleich der Geschlechtsverteilung zwischen
Urmaterial und ausgewähltem Kollektiv

2.1.2. Häufigkeitsverteilung der Immunklassen und des Leichtkettentyps und Vergleich mit dem Urmaterial

Von den 111 Patienten hatten 64 ein IgG-, 29 ein IgA- und 12 ein Bence-Jones-Plasmozytom; bei 6 Patienten war eine Doppelparaproteinämie diagnostiziert worden. Bei der Verteilung des Leichtkettentyps des monoklonalen Immunglobulins fiel sowohl beim Urmaterial als auch beim ausgewählten Kollektiv das häufigere Auftreten von kappa gegenüber lambda auf. Auch hier zeigte sich, daß kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Kollektiven bestand.

(s.Tab. 3)

	Urmaterial		ausgewähltes Koll.	
	abs.	rel. %	abs.	rel. %
IgG	495	70.6	64	57.7
IgA	151	21.5	29	26.1
BJP	37	5.3	12	10.8
Doppelp.	18	2.6	6	5.4
kappa	385	58.4	50	57.5
lambda	274	41.6	37	42.5

Tab. 3: Vergleich der Immunklassen und L-Typ- Verteilung zwischen Urmaterial und ausgewähltem Kollektiv

2.2. THERAPIEFORMEN

Bei der Therapie der untersuchten 111 Patienten waren mehrere Maßnahmen voneinander zu unterscheiden, die häufig jedoch auch gemeinsam angewendet wurden:

1. Zytostatische Behandlung mit oder ohne Kombination mit Kortikoiden und anabolen Hormonen
2. Strahlentherapie
3. Chirurgische Maßnahmen
4. Allgemeinmaßnahmen und symptomatische Therapie

2.2.1. Zytostatische Therapie in Kombination mit Kortikoiden und anabolen Hormonen

Die bei unseren Patienten weitaus am häufigsten angewandten Zytostatika waren die beiden Alkylantien Melphalan und Cyclophosphamid. Bei 72 der 111 Patienten wurde als erstes Zytostatikum Melphalan eingesetzt. In 30 Fällen war mit Cyclophosphamid primär behandelt worden. Ein Patient erhielt zuerst Cyclophosphamid in Kombination mit Chlorambucil. Bei den übrigen 9 Patienten waren verschiedene andere Zytostatika zuerst verwendet worden: in zwei Fällen Chlorambucil, in zwei weiteren Fällen Natulan, in drei Fällen Urethan, in je einem Fall Proresid bzw. Ixoten.

Während als Zytostatikum 1. Wahl vor allem Melphalan verwendet wurde, zeigte sich, daß Cyclophosphamid hauptsächlich als Zytostatikum 2. Wahl eingesetzt wurde. So waren in der zweiten Therapiephase 27 Patienten mit Cyclophosphamid behandelt worden und nur 25 mit Melphalan. Bei 3 dieser Patienten war mit beiden Zytostatika gleichzeitig therapiert worden.

Von wenigen Ausnahmen abgesehen waren die Melphalan- und die Cyclophosphamid-therapierten Patienten nach dem kontinuierlich niedrigdosierten Medikationsprinzip behandelt worden. Es wurde, soweit möglich, nach folgendem Therapie-schema vorgegangen:

Bei Melphalan begann man mit 4-6 mg/die bis zu einer Gesamtdosis von 100-120 mg. Die Behandlung wurde sodann, je nach Leukozyten- und Thrombozytenzahl mit 1-2 mg/die fortgeführt.

Bei Cyclophosphamid begann man mit 200 mg/Tag i.v., 10 bis 15 Tage lang und führte dann die Therapie mit tgl. 100-150 mg p.o. weiter.

Bei einigen Patienten kamen, wie erwähnt, individuelle Abweichungen von diesem Dosierungsplan vor.

Bei 71 der 111 Patienten wurde in der ersten Therapiephase zusätzlich zum Zytostatikum ein Kortikoid gegeben. Mit 53% war hier Methylprednisolon (Urbason^R) das meist angewandte Kortikoid. In 30% der Fälle wurde mit Prednison (Decortin^R) therapiert und in den restlichen 17% war mit

verschiedenen anderen Kortikoiden behandelt worden, darunter vor allem Fluorcortolon (Ultralan^R) und Hydrokortison.

Von den 72 mit Melphalan therapierten Patienten waren in der ersten Phase 47 zusätzlich mit einem Kortikoid behandelt worden, während 18 der 30 zuerst mit Cyclophosphamid behandelten Patienten zusätzlich ein Kortikoid bekamen. Eine Aufschlüsselung, welche Kortikoide mit den beiden alkylierenden Zytostatika jeweils kombiniert worden waren, vermittelt Tab. 5:

	Methylpredn.	Prednison	Fluorcort.	Sonst.
Melphalan	37%	48%	5%	10%
Cyclophos.	51%	34%	4%	11%

Tab. 5: Kombinationshäufigkeiten der verschiedenen Kortikoide mit Melphalan und Cyclophosphamid

Es wurde dabei im allgemeinen nach den üblichen Schemata therapiert. Bei Methylprednisolon beginnend mit einer Anfangsdosis zwischen 16 und 40 mg und weiterführend mit einer Erhaltungsdosis von 4 bis 16 mg täglich.

Prednison wurde anfänglich in einer Dosierung von 30 mg tgl. und später 15 mg tgl. p.o. gegeben.

Bei 62 der 111 Patienten wurden in der ersten Therapiephase zusätzlich zu Zytostatika und Kortikoiden anabole Hormone therapeutisch eingesetzt. Vor allem verwendet wurden Nandrolon-decanoat (Decadurabolin^R), alle 2 Wochen 1 Amp. i.m. und Metonolonoenanthat (Primobolan^R), tgl. 15-25 mg p.o..

2.2.2. Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie wurde in 41 Fällen durchgeführt. Der Grund der Bestrahlung war in 25 Fällen starke Schmerzen bedingt durch die Grundkrankheit. Bei 10 Patienten wurde die Strahlentherapie wegen der Gefahr einer Fraktur bzw. wegen eines Zustandes nach Fraktur durchgeführt. Ein extramedullärer Tumor war in 2 Fällen der Bestrahlungsgrund. Bei den verbleibenden 4 Patienten war der Bestrahlungsgrund nicht mehr feststellbar.

Bei 42% der bestrahlten Patienten wurde diese Therapie mit gutem Erfolg durchgeführt, während in 31% der Fälle die Strahlentherapie ohne durchgreifenden Erfolg blieb. Bei den übrigen 27% waren keine Angaben zum Therapieerfolg eruierbar.

2.2.3. Chirurgische Therapie

Bei 9 unserer Patienten wurden im Zusammenhang mit der Grunderkrankung chirurgische Maßnahmen durchgeführt. In 4 dieser Fälle war der Grund der Operation ein solitärer medullärer Tumor, der in allen Fällen erfolgreich entfernt werden konnte. Bei 3 Patienten wurde eine chirurgische Frakturbehandlung durchgeführt. In den übrigen 2 Fällen war der Grund der chirurgischen Maßnahmen nicht mehr genau feststellbar gewesen.

2.2.4. Allgemeinmaßnahmen und symptomatische Therapie

Hier sind vor allem die antibiotische Infektbehandlung, γ -Globulinsubstitution bei manifestem Antikörpermangelsyndrom, die Grippeprophylaxe, die Transfusionen, die Natriumfluoridbehandlung und die Therapie einer Hypercalcämie zu erwähnen.

Eine Antibiotikabehandlung wurde bei 62 der 111 untersuchten Patienten durchgeführt. In 50 Fällen hatte sie therapeutischen, in 12 Fällen prophylaktischen Charakter. Mit γ -Globulin waren 41 Patienten substituiert worden. Eine Transfusionstherapie wurde in 50 Fällen durchgeführt. Es wurden dabei bei den einzelnen Pa-

tienten zwischen 0.5 und 17 Liter Blut transfundiert. Bei 12 Patienten wurde eine Grippeprophylaxe durchgeführt. Der Erfolg dieser Maßnahme konnte jedoch retrospektiv in keinem der Fälle beurteilt werden.

Eine Behandlung mit Natriumfluorid bekamen 5 der untersuchten Patienten. In 4 Fällen wurde mit spezifischen Maßnahmen eine Hypercalcämie behandelt, in 2 der Fälle durch forcierte Diurese und Gabe von Kortikosteroiden, in den beiden anderen Fällen zusätzlich durch Phosphattherapie.

2.3. METHODIK

Zur Auswertung der Krankengeschichten wurden die Patientendaten verschlüsselt und auf Datenerfassungsbögen übertragen. Ein kommerzieller Datenerfassungsbetrieb fertigte dann anhand dieser Bögen Lochkarten an. Durch unabhängiges zweimaliges Erfassen (Lochen und Prüfen) ist gewährleistet, daß der Erfassungsfehler unter 1% liegt.

Ausgewertet wurden die Daten mit dem "Sammel- und Auswertungssystem volldynamischer Datenbestände" (SAVOD)⁺ auf der Datenverarbeitungsanlage (SIEMENS 4004/151) des Rechenzentrums für den Fachbereich Medizin am Klinikum Großhadern. Die statistische Beratung und die technische Vorbereitung und Anleitung übernahm Herr P. Sandel vom Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern. Herrn Sandel sei an dieser Stelle für seine großzügige und unermüdliche Unterstützung besonders gedankt.

Zur exakteren und computergerechten Erfassung der Therapieverläufe und der Therapieerfolgskriterien wurde der Therapieverlauf bei jedem Patienten in einzelne Phasen unterteilt. Der Beginn einer neuen Therapiephase wurde dann angenommen, wenn

⁺) Das Programm wurde erstellt von A.Raab und H.K.Selbmann am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik (ISB) der Universität München

1. das Zytostatikum gewechselt wurde
oder
2. die tägliche Dosis desselben Zytostatikums auf
mehr als das Doppelte erhöht wurde
oder
3. vor einer erneuten zytostatischen Therapie eine
Therapiepause von mindestens 30 Tagen lag.

Durch diese Phaseneinteilung wurde es möglich, auch langjährige Verläufe mit mehrmaligem Zytostatikumwechsel und längeren Therapiepausen genau zu erfassen und hinsichtlich der Erfüllung der bisher gültigen Erfolgskriterien zu überprüfen.

3. ERGEBNISSE

3.1. M-GRADIENTEN-VERÄNDERUNG

Der Abfall des monoklonalen Immunglobulins im Serum wird als eines der Zeichen für einen Therapieerfolg gewertet. Als Produkt der infiltrierenden Zellen ist es ein leicht zugänglicher Parameter für die Verlaufsbeurteilung (26). Bei 94 unserer 111 Patienten war das Verhalten des M-Gradienten während der Therapie bekannt. Das Therapieerfolgskriterium, einen mindestens 50%-igen Rückgang des M-Gradienten gegenüber dem Ausgangswert, erfüllten davon 24, das sind 25.5%. 58 Patienten hatten während der Therapie einen mindestens 10%-igen M-Gradienten-Rückgang. Im einzelnen ergaben sich folgende Werte:

Mind. 10%-iger M-Gradienten-Rückgang	bei 61.7% (n=58)
" 20%-iger	" bei 52.1% (n=49)
" 30%-iger	" bei 41.5% (n=39)
" 40%-iger	" bei 31.9% (n=30)
" 50%-iger	" bei 25.5% (n=24)

Gliedert man die 94 untersuchten Patienten in die IgG- und IgA-Plasmozytome auf, so ergibt sich bei den IgG-Plasmozytomen ein mindestens 50%-iger M-Gradienten-Abfall in 33% der 54 untersuchten IgG-Plasmozytome, während

dieses Kriterium bei den IgA-Plasmozytompatienten nur in 21% der 24 untersuchten Fälle erfüllt war. Die genauen Aufschlüsselungen sind im Folgenden wiedergegeben:

a) IgG-Plasmozytome (n=54)

Mind. 10%-iger M-Gradienten-Rückgang bei 72% (n=39)

"	20%-iger	"	bei 63% (n=34)
---	----------	---	----------------

"	30%-iger	"	bei 52% (n=28)
---	----------	---	----------------

"	40%-iger	"	bei 41% (n=22)
---	----------	---	----------------

"	50%-iger	"	bei 33% (n=18)
---	----------	---	----------------

b) IgA-Plasmozytome (n=24)

Mind. 10%-iger M-Gradienten-Rückgang bei 50% (n=12)

"	20%-iger	"	bei 42% (n=10)
---	----------	---	----------------

"	30%-iger	"	bei 33% (n=8)
---	----------	---	---------------

"	40%-iger	"	bei 25% (n=6)
---	----------	---	---------------

"	50%-iger	"	bei 21% (n=5)
---	----------	---	---------------

In 13 Fällen kam es trotz Melphalan- bzw. Cyclophosphamidtherapie zu einem konstanten Ansteigen des M-Gradienten während der Therapie.

Bei 25 Patienten, die primär mit Melphalan behandelt worden waren, war es unter dieser Therapie nicht zu einem mindestens 50%-igen M-Gradienten-Abfall gekommen. Bei 6 von ihnen kam es dann während der darauffolgenden Cyclophosphamid-Therapie zu einem M-Gradienten-Rückgang von 50% und mehr.

Umgekehrt kam es bei einem der 7 Patienten, die zuerst mit Cyclophosphamid behandelt worden waren, unter dieser Therapie keinen M-Gradienten-Rückgang von mindestens 50% gezeigt hatten und dann anschließend mit Melphalan behandelt wurden, erst unter der Melphalan-Therapie zu einem mindestens 50%-igen Abfall des M-Gradienten.

3.2. HÄMOGLOBIN-ANSTIEG

Neben dem M-Gradienten-Abfall ist der Hämoglobinanstieg ein weiterer wichtiger Parameter für die Verlaufsbeurteilung. Als Therapieerfolgskriterium wird dabei ein Hämoglobin-Anstieg von mindestens 2 g/100 ml bei zuvor deutlich bestehender Anämie, d.h. einem Hb unter 11 g/100 ml, gefordert (26).

Von den untersuchten 111 Patienten hatten 65 einen anfänglichen Hb-Wert von unter 11 g/100 ml. Einen Hb-Anstieg von mindestens 2 g/100 ml hatten 23 Patienten, also 35.4%. Bei 29 Patienten konnte ein mindestens 1 g%-iger Hb-Anstieg erreicht werden. 3 Patienten hatten sogar einen Hb-Anstieg von mindestens 5 g/100 ml.

Eine Übersicht vermittelt die nachfolgende Aufstellung:

Mindestens 1 g/100 ml Hb-Anstieg bei 44.6% (n=29)

"	2 g/100 ml	"	bei 35.4% (n=23)
---	------------	---	------------------

"	3 g/100 ml	"	bei 23.1% (n=15)
---	------------	---	------------------

"	4 g/100 ml	"	bei 7.7% (n=5)
---	------------	---	----------------

"	5 g/100 ml	"	bei 4.6% (n=3)
---	------------	---	----------------

Von den 65 Patienten mit einem anfänglichen Hämoglobin-Wert von unter 11 g/100 ml waren 42 mit Melphalan und 23 mit Cyclophosphamid behandelt worden.

Bei 30 der Melphalan-Behandelten kam es während der Therapie zu einem Anstieg des Hb-Wertes. Bei 13 dieser Patienten sank das Hämoglobin im weiteren Verlauf jedoch wieder ab, während es bei den anderen 17 Patienten zu einem konstanten Anstieg ohne Absinken im weiteren Verlauf kam. 12 weitere mit Melphalan behandelte Patienten hatten keinen Hb-Anstieg.

Von den 23 mit Cyclophosphamid behandelten Patienten hatten 19 einen Hb-Anstieg, wobei bei 6 dieser Fälle ein anschließendes erneutes Absinken festgestellt werden mußte. Bei 4 Patienten konnte kein Anstieg beobachtet werden.

3.3. NORMALISIERUNG EINER HYPERCALCÄMIE

Zur Objektivierung eines Therapieerfolgs kann auch die Normalisierung einer zuvor bestehenden Hypercalcämie herangezogen werden (26,80).

Bei 82 der 111 Patienten war zu Beginn der Therapie das Serumcalcium bestimmt worden. Die Werte reichten von 3.7 bis 9.3 mval/l, mit einem Mittelwert bei 4.8 mval/l.

Eine Häufigkeitsverteilung der Calciumwerte ist in Abb. 2 dargestellt.

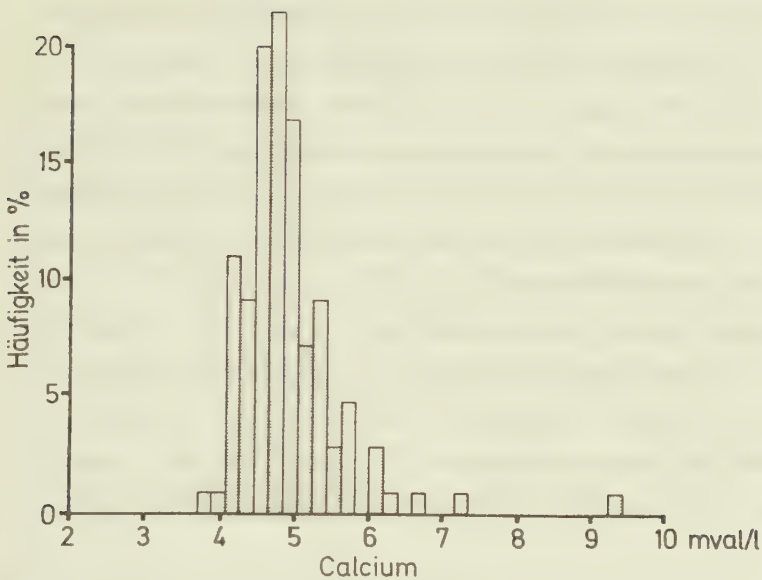


Abb. 2: Verteilung der Calciumwerte zu Therapiebeginn

Einen erhöhten Calciumwert (über 5 mval/l) hatten zu Beginn der Therapie 19 Patienten, also 23.1%. Bei 19 weiteren Patienten, bei denen zu Therapiebeginn die Werte im Normalbereich gelegen hatten, trat erst zu Beginn einer der darauffolgenden Therapiephasen eine Hypercalcämie auf. Diese 38 Patienten wurden hinsichtlich des Verhaltens ihrer Calciumwerte unter Therapie überprüft.

Während der Melphalan-Therapie trat bei 16 der 32 mit Melphalan therapierten Patienten eine Normalisierung der Hypercalcämie ein.

Für die Beurteilung des Verhaltens erhöhter Calciumwerte unter Cyclophosphamid-Therapie standen die Werte von 6 Patienten zu Verfügung. In einem dieser 6 Fälle konnte eine Normalisierung der Hypercalcämie auf 4.9 mval/l nach einer Gesamtdosis von über 40 g Cyclophosphamid erzielt werden. In allen übrigen Fällen wurde keine Normalisierung der Hypercalcämie beobachtet.

Insgesamt gesehen konnte also bei 17 der 38 Patienten mit Hypercalcämie eine Normalisierung erreicht werden, bei 16 der 32 Melphalan-therapierten Patienten und bei einem der 6 Cyclophosphamid-therapierten Patienten. Das entspricht einer Erfüllung des Erfolgskriteriums in 44.3% der Fälle.

3.4. ALBUMIN-ANSTIEG

Der von vielen Autoren ebenfalls als Therapieerfolg gewertete Albumin-Anstieg während zytostatischer Behandlung soll im Folgenden näher untersucht werden (26,80).

Bei 44 Patienten kam es während der Therapie zu einem Ansteigen des Albumins, wobei jedoch bei 9 dieser Patienten der Albuminwert im weiteren Verlauf wieder absank. Bei 24 Patienten konnte kein Ansteigen beobachtet werden.

Von den 48 mit Melphalan therapierten Patienten kam es bei 30 zu einem Albumin-Anstieg. Bei 5 dieser Patienten fielen jedoch anschließend die Werte erneut ab. Die übrigen 18 Patienten zeigten nur einen Abfall während der Therapie.

Bei den 20 mit Cyclophosphamid behandelten Patienten kam es in 14 Fällen zu einem Anstieg, bei 4 davon sanken im weiteren Therapieverlauf die Albuminwerte wieder ab. Die anderen 6 Patienten zeigten keinen Anstieg während der Therapie.

Insgesamt gesehen kam es also während der Melphalan-Therapie in 52% und während der Cyclophosphamid-Therapie in 50% zu einem Ansteigen der Albuminwerte, ohne daß es im weiteren Verlauf zu einem erneuten Absinken kam.

3.5. ANSTIEG DER POLYKLONALEN IMMUNGLOBULINE

Bei 52 Patienten konnte das Verhalten der polyklonalen Immunglobuline während der Therapie untersucht werden.

Bei 27 dieser Patienten kam es im Verlauf der Behandlung zu einem Anstieg von mindestens einem der polyklonalen Immunglobuline.

23 Patienten hatten einen mindestens 10%-igen Anstieg, 17 einen mindestens 30%-igen und 9 davon einen mindestens 50%-igen Anstieg.

Aufgegliedert nach IgG- und IgA-Plasmozytomen zeigte sich, daß es bei den IgA-Plasmozytompatienten in einem höheren Prozentsatz zu einem Anstieg der polyklonalen Immunglobuline kam als bei den IgG-Plasmozytomen. Eine Aufstellung der einzelnen Werte vermitteln die nachfolgenden Übersichten:

a) Gesamt (n=52)

Mind. 10%-iger Anstieg der polyklonalen Ig	bei 44.2% (n=23)
" 20%-iger	" bei 40.3% (n=21)
" 30%-iger	" bei 32.6% (n=17)
" 40%-iger	" bei 25.0% (n=13)
" 50%-iger	" bei 17.3% (n=9)

b) IgG-Plasmozytome (n=37)

Mind. 10%-iger Anstieg der polyklonalen Ig	bei 43.2% (n=16)
" 20%-iger	" bei 37.8% (n=14)
" 30%-iger	" bei 27.0% (n=10)
" 40%-iger	" bei 21.6% (n=8)
" 50%-iger	" bei 16.2% (n=6)

c) IgA-Plasmozytome (n=15)

Mind. 10%-iger Anstieg der polyklonalen Ig	bei 46.6% (n=7)
" 20%-iger	" bei 46.6% (n=7)
" 30%-iger	" bei 40.0% (n=6)
" 40%-iger	" bei 33.3% (n=5)
" 50%-iger	" bei 20.0% (n=3)

3.6. RÖNTGENOLOGISCHE UND SUBJEKTIVE THERAPIEERFOLGS- KRITERIEN

Als weiteres Erfolgskriterium sind die gesicherte Rückbildung der röntgenologisch sichtbaren Knochenherde bzw. auch der Stillstand eines vor der Therapie bestehenden Progressiv-Verlaufes zu erwähnen.

Von den untersuchten Patienten war zu Beginn der Therapie in 31 Fällen eine pathologische "Osteoporose" festgestellt worden. Während der Therapie kam es bei 10 dieser 31 Patienten zu einem weiteren Fortschreiten der "Osteoporose", bei den übrigen 21 Patienten jedoch zu einem Stillstand. Eine Rückbildung konnte in keinem der Fälle beobachtet werden.

Ein osteolytischer Prozeß war röntgenologisch zu Beginn der Therapie bei 41 unserer Patienten diagnostiziert worden. Unter zytostatischer Therapie kam es in keinem Fall zu einer Rückbildung der Knochenherde. Bei 21 Patienten blieben die Osteolysen während der Therapie unverändert, bei den übrigen 20 Patienten kam es zu einem weiteren Fortschreiten des Prozesses trotz Therapie.

Ein Rückgang der Knochenschmerzen konnte in 70% der Fälle festgestellt werden. Die tatsächlichen Verhältnisse dürften hier noch etwas günstiger liegen, da anhand der Krankengeschichten sicherlich der eine oder andere Rückgang von Knochenschmerzen nicht erfasst werden konnte.

3.7. ÜBERLEBENSZEIT

Als eine der wichtigsten Methoden zur Objektivierung eines Therapieerfolgs bietet sich die Überprüfung der Überlebenszeit an.

Die Überlebenszeit wurde nach KAPLAN und MEIER (46) vom Zeitpunkt der spezifischen Diagnosestellung an gerechnet. Jene 23 Patienten, von denen man kein Todesdatum hatte, wurden bei diesen Untersuchungen ebenso berücksichtigt, wie auch die 20 Patienten, von denen man sicher wußte, daß sie am Stichtag, dem 14.10.1977, noch lebten. Von den anderen 68 Patienten war uns das Todesdatum bekannt. Bei der Berechnung der mittleren Überlebenszeit nahmen wir als obere Überlebenszeitgrenze 10 Jahre an. Da nach 10 Jahren 16% aller unserer Patienten noch lebten, liegen die tatsächlichen Verhältnisse etwas günstiger.

Weiterhin wurden für die verschiedenen Kollektive jeweils die 2-, 5- und 10-Jahresüberlebensraten berechnet und miteinander verglichen.

Die kürzeste Überlebenszeit war 9 Tage, die längste 5951 Tage, also ca. 16.3 Jahre. Für das Gesamtkollektiv errechnete sich eine mittlere Überlebenszeit von 4.8 Jahren (s.Abb. 3). 73% aller 111 Patienten lebten noch nach 2 Jahren, 48% noch nach 5 Jahren und 16% noch nach 10 Jahren. Einen Vergleich dieser Überlebensraten mit verschiedenen Teilkollektiven zeigt Tab. 6.

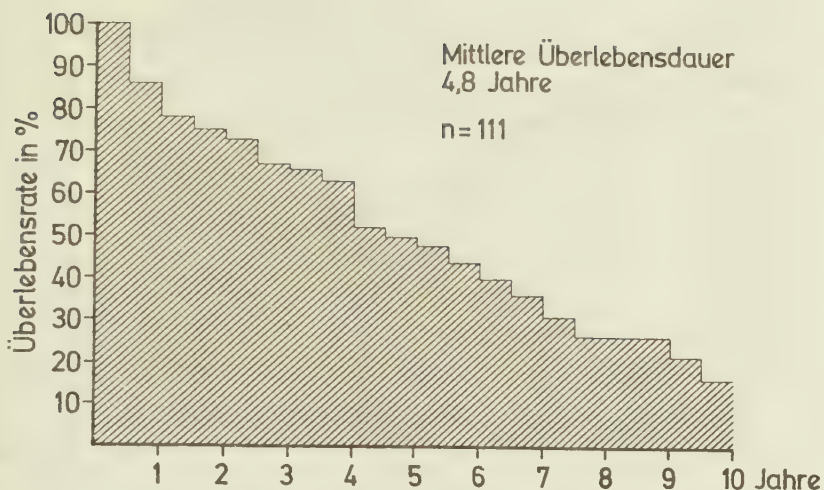


Abb. 3: Überlebenszeit der untersuchten 111 Plasmozytom-patienten

3.7.1. Einfluß der Immunklasse und des Leichtketten-Typs auf die Überlebenszeit

Bei den verschiedenen Plasmozytomarten zeigten die Patienten mit IgG-Plasmozytom mit einer mittleren Überlebenszeit von 5.6 Jahren einen günstigeren Wert als die IgA-Plasmozytom-patienten mit 4.8 Jahren und die Bence-Jones-Plasmozytom-patienten mit 3.5 Jahren (Abb.4). Der Unterschied zwischen Bence-Jones- einerseits und IgG- und IgA- Plasmozytomen ist signifikant ($p < 0.05$). (64)

Ein Vergleich der mittleren Überlebenszeit der verschiedenen L-Typen kappa (4.6 J.) und lambda (5.3 J.) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0.05$) (Abb.5).

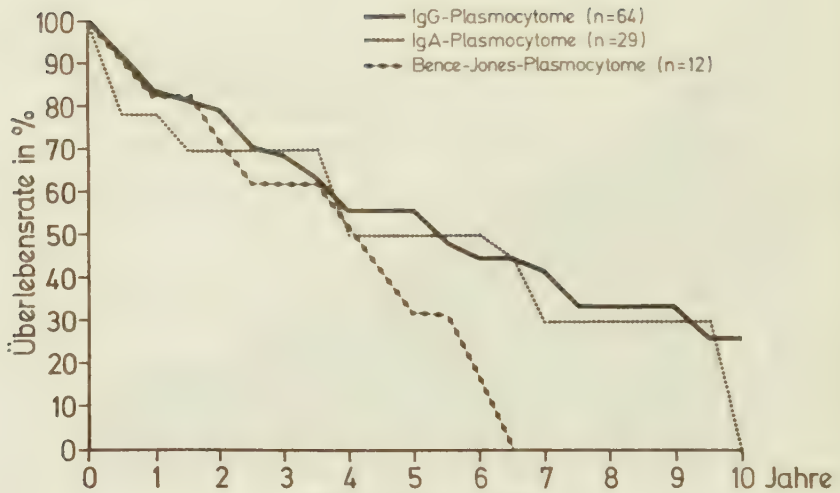


Abb. 4: Vergleich der Überlebensraten der IgG-, IgA- und Bence-Jones-Plasmozytome

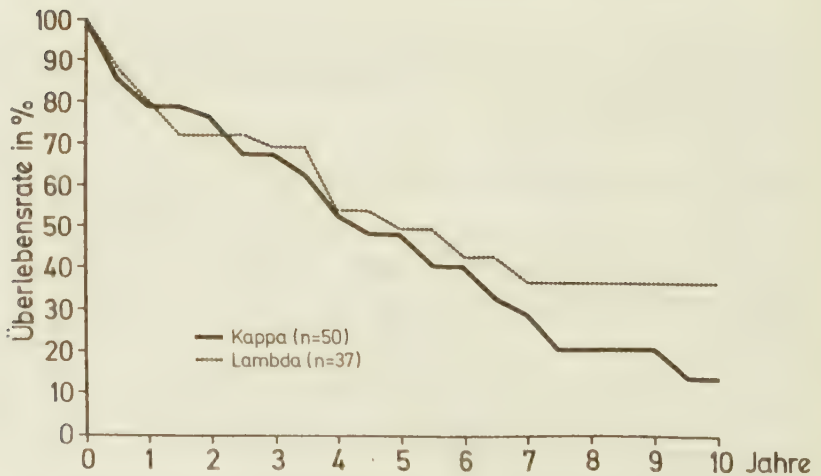


Abb. 5: Vergleich der Überlebensraten der Leichtketten-Typen kappa und lambda

	2-Jahres- Überlebensz.	5-Jahres- Überlebensz.	10-Jahres- Überlebensz.
gesamt (n=111)	73%	48%	16%
Männer (n=70)	75%	42%	12%
Frauen (n=41)	69%	60%	22%
IgG (n=64)	79%	55%	25%
IgA (n=29)	69%	50%	0%
BJP (n=12)	71%	31%	0%
kappa (n=50)	77%	48%	13%
lambda (n=37)	72%	48%	37%

Tab. 6: Vergleich der 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebens-
raten bei Männern, Frauen, IgG-, IgA- und Bence-
Jones-Plasmozytomen sowie den Leichtketten-Typen
kappa und lambda

Auch bei einem Vergleich der 2-, 5- und 10-Jahresüberlebenszeiten zeigte sich ein ähnliches Bild. Hier fiel vor allem die gegenüber den IgG-Plasmozytomen ungünstige 10-Jahres-Überlebensrate bei den IgA- und Bence-Jones-Plasmozytompatienten auf, von denen keiner eine Überlebenszeit von 10 Jahren erreichte (s.Tab. 6).

3.7.2. Einfluß von Alter und Geschlecht auf die Überlebenszeit

Nach Geschlechtern getrennt zeigte sich, daß weibliche Plasmozytompatienten mit 5.4 Jahren gegenüber männlichen Plasmozytompatienten mit 3.8 Jahren eine längere mittlere

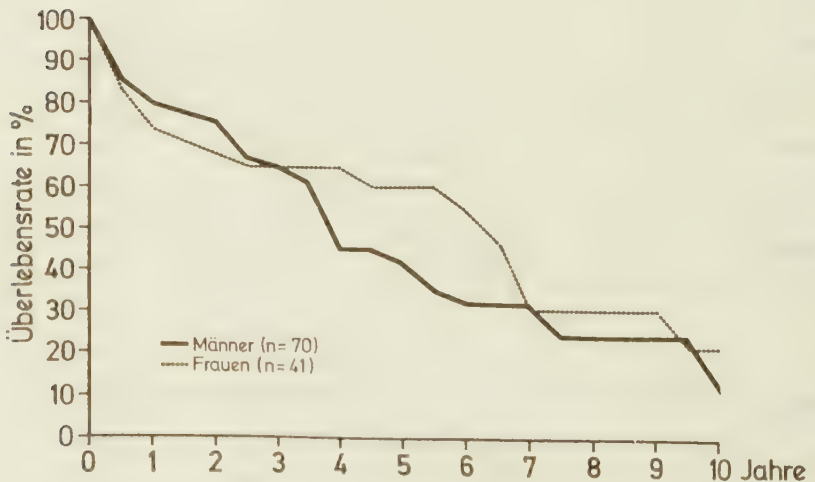


Abb. 6: Vergleich der Überlebensraten zwischen Männern und Frauen

Überlebenszeit aufwiesen. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p < 0.05$) (Abb.6). Diese Befunde korrelieren auch mit der längeren allgemeinen Lebenserwartung der Frauen gegenüber den Männern in der Durchschnittsbevölkerung.

Vergleicht man, gestaffelt nach Altersgruppen von 10 Jahren, die mittlere Überlebenszeit der Plasmozytompatienten mit der allgemeinen durchschnittlichen Lebenserwartung, so ergibt sich eine in allen Gruppen verkürzte Lebenserwartung der Plasmozytompatienten. Es fallen hier vor allem zwei Punkte auf. Zum einen wird diese Differenz zur durchschnittlichen Lebenserwartung umso kleiner, je älter die Plasmozytompatienten bei Beginn der Erkrankung waren. So betrug bei den 40-49-jährigen die Differenz zur allgemeinen Lebenserwartung 23.8 Jahre, während sie bei den über 80-jährigen nur noch 0.9 Jahre war.

Zum anderen zeigt sich, daß Plasmozytompatienten im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung eine relativ konstante und vom Alter wesentlich unabhängigere Lebenserwartung haben. So betrug die mittlere Überlebenszeit unserer 40-49-jährigen Plasmozytompatienten 6.2 Jahre; bei den über 80-jährigen Patienten war sie mit 2.3 Jahren nur um 3.9 Jahre kürzer. In der Durchschnittsbevölkerung dagegen beträgt die Lebenserwartung der 40-49-jährigen 30.2 Jahre und bei den über 80-jährigen 3.2 Jahre; das ergibt eine Differenz von 27 Jahren (Abb.7 u. Tab.7).

Alter	n	Plasmozytom- patienten	allgemeine Lebenserwartung
40-49	15	6.2 Jahre	30.2 Jahre
50-59	32	5.4 Jahre	21.6 Jahre
60-69	41	4.3 Jahre	14.0 Jahre
70-79	14	3.8 Jahre	8.2 Jahre
üb.80	6	2.3 Jahre	3.2 Jahre

Tab. 7: Vergleich der mittleren Überlebensdauer bei Plasmozytompatienten mit der allgemeinen Lebenserwartung der Durchschnittsbevölkerung (statist.Jahrbuch 1976)

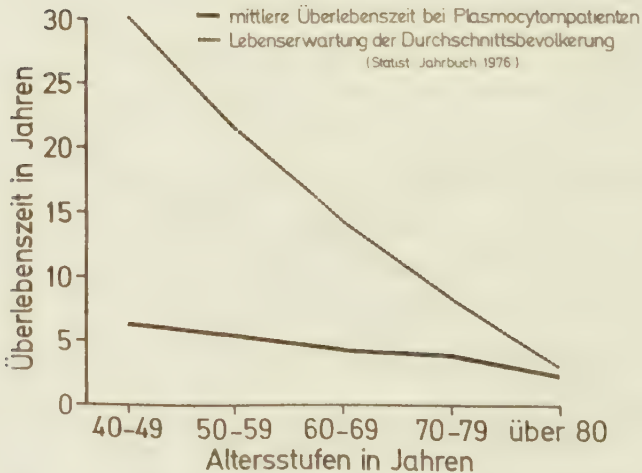


Abb. 7: Vergleich der mittleren Überlebenszeit bei Plasmozytompatienten mit der allgemeinen Lebenserwartung der Durchschnittsbevölkerung

3.7.3. Einfluß der Therapieerfolgskriterien und anderer Parameter auf die Überlebenszeit

3.7.3.1. M-Gradient

Zur Überprüfung des Einflusses des M-Gradienten auf die Überlebenszeit unserer Patienten wurden vor allem zwei Fragen untersucht:

1. Wie wirkte sich die Höhe des M-Gradienten zu Behandlungsbeginn auf die Überlebenszeit aus?
2. Welchen Einfluß hatte eine M-Gradientenabnahme während der Therapie auf die Überlebenszeit?

Zur Bearbeitung der ersten Frage teilten wir unser Patientenkollektiv in zwei Gruppen ein, in eine Gruppe mit einem M-Gradienten zu Therapiebeginn bis zu 3.0 g/100 ml und in eine Gruppe mit einem M-Gradienten über 3.0 g/100 ml. Es zeigte sich dabei, daß diejenigen Patienten, die zu Therapiebeginn einen M-Gradienten über 3.0 g/100 ml gehabt hatten (n=36) mit einer mittleren Überlebenszeit von 5.2 Jahren im Durchschnitt etwas länger lebten als jene 40 Patienten mit einem M-Gradienten von 3 g/100 ml und weniger. Bei ihnen war die mittlere Überlebenszeit nur 4.5 Jahre (s. Abb. 8). Um dieser Frage weiter nachzugehen, zogen wir die Grenze bei 4.0 g/100 ml und verglichen die mittleren Überlebenszeiten der 17 Patienten mit einem an-

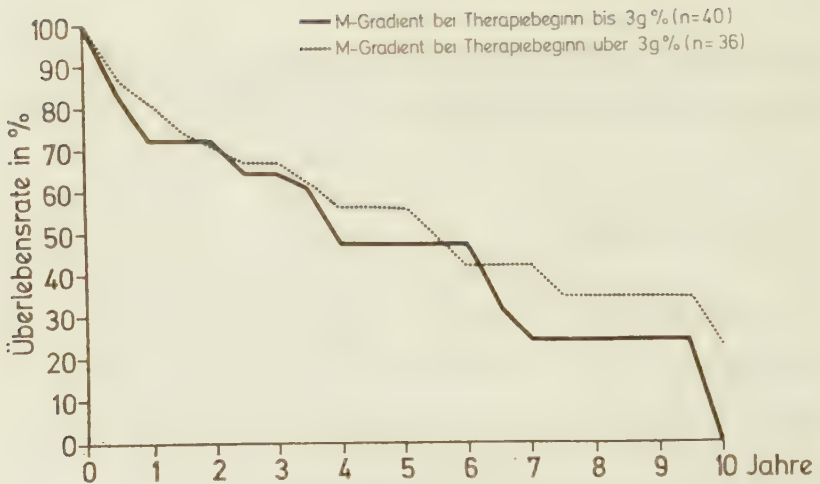


Abb. 8: Vergleich der Überlebensraten von Plasmazytompatienten mit einem M-Gradienten bis und über 3 g/100 ml bei Therapiebeginn

fänglichen M-Gradienten über 4 g/100 ml und der anderen 59 Patienten mit einem M-Gradienten bis zu 4 g/100 ml. Für die Gruppe über 4 g/100 ml errechneten wir 5.3 Jahre, für die Gruppe bis zu 4 g/100 ml 5.0 Jahre mittlere Überlebenszeit (keine signifikanten Unterschiede bei $p < 0.05$) (Abb.9). Ein Vergleich der 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten brachte folgendes Ergebnis: Während bei den 2- und 5-Jahres-Überlebensraten kein großer Unterschied bestand, lebte nach 10 Jahren von den Patienten mit einem anfänglichen M-Gradienten bis zu 3.0 g/100 ml keiner mehr, von den Patienten mit über 3.0 g/100 ml noch 23% und von denen mit über 4.0 g/100 ml noch 47% (s.Tab.8).

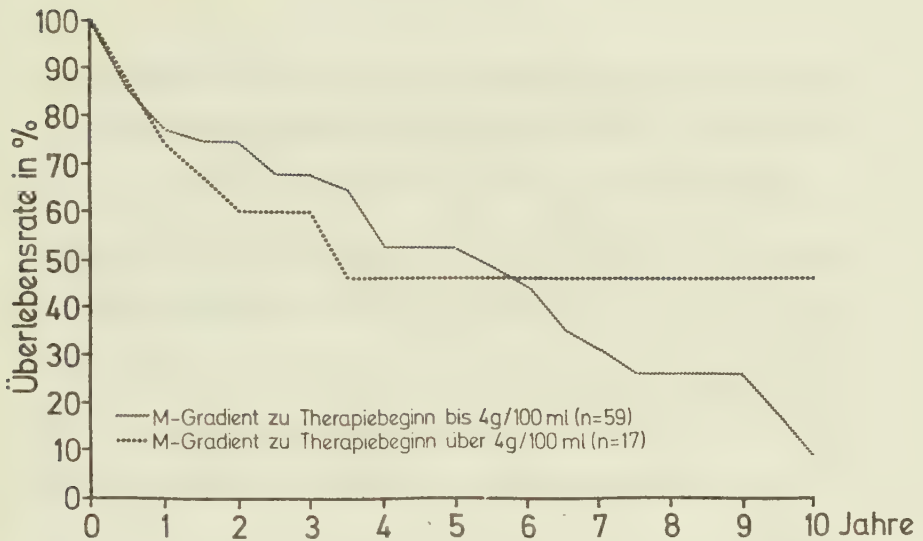


Abb. 9: Vergleich der Überlebensraten von Plasmozytom-patienten mit einem M-Gradienten bis und über 4 g/100 ml bei Therapiebeginn

	2-Jahres- Überlebensr.	5-Jahres- Überlebensr.	10-Jahres- Überlebensr.
bis 3g/100ml (n=40)	72%	45%	0%
über 3g/100ml (n=36)	71%	56%	23%
bis 4g/100ml (n=59)	75%	52%	9%
über 4g/100ml (n=17)	60%	47%	47%

Tab. 8: Vergleich der 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit einem M-Gradient vor Therapiebeginn bis zu 3 g/100 ml, über 3 g/100 ml, bis zu 4 g/100 ml und über 4 g/100 ml

Die Untersuchung der anderen Frage, welchen Einfluß ein Rückgang des M-Gradienten während der Therapie auf die Überlebenszeit hatte, zeigte folgendes Ergebnis:

Bei den 49 Patienten mit einem M-Gradienten-Rückgang bis mindestens 20% lag die mittlere Überlebenszeit bei 4.9 Jahren; bei den Patienten (n=29) mit einem Rückgang zwischen 20% und 50% war die mittlere Überlebenszeit 5.5 Jahre; bei den 24 Patienten mit einem M-Gradienten-Rückgang von 50% und mehr ergab sich eine mittlere Überlebenszeit von 4.6 Jahren. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p < 0.05$) (Abb.10).

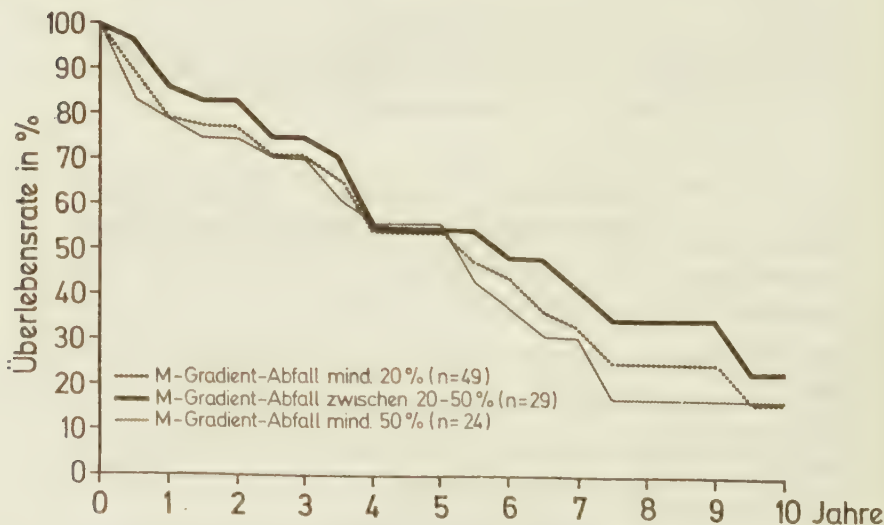


Abb. 10: Vergleich der Überlebensraten von Plasmozytompatienten mit einem M-Gradienten-Abfall während Therapie von bis mind. 20%, 20 bis 50% und 50% und mehr

Ein Vergleich der 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten ergab etwas günstigere Werte bei den Patienten mit einem M-Gradienten-Rückgang zwischen 20% und 50% gegenüber den beiden anderen Gruppen. Im einzelnen errechneten wir folgende 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten:

Für die Patienten mit bis zu mindestens 20% M-Gradienten-Rückgang: 77%, 54% und 17%.

Für die Patienten mit einem M-Gradienten-Rückgang zwischen 20% und 50%: 82%, 54% und 23%.

Für die Patienten mit einem M-Gradienten-Rückgang von 50% und mehr: 75%, 55% und 17%.

3.7.3.2. Hämoglobin

Analog zu den Untersuchungen beim M-Gradienten teilten wir unser Patientenkollektiv in drei Gruppen ein; die erste Gruppe umfaßte die Patienten mit Hb-Werten vor Therapiebeginn unter 11 g/100 ml, die zweite die Patienten mit einem anfänglichen Hb-Wert zwischen 11 und 13 g/100 ml und die dritte alle Patienten mit Hb-Werten über 13 g/100 ml.

Diese drei Gruppen wurden nun auf ihre Überlebenszeiten hin überprüft. Erwartungsgemäß lag bei den 35 Patienten mit einem anfänglichen Hb-Wert von unter 11 g/100 ml die mittlere Überlebenszeit mit 3.2 Jahren am niedrigsten. Bei den 31 Patienten mit Hb-Werten zwischen 11 und 13 g/100 ml betrug sie mit 3.6 Jahren nicht wesentlich mehr. Bei den

35 Patienten mit Hb-Werten über 13 g/100 ml war sie jedoch mit 6.8 Jahren ganz deutlich höher als bei den anderen beiden Patientengruppen (s. Abb. 11). Es bestand hier ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 u. 2 und Gruppe 3 ($p < 0.05$).

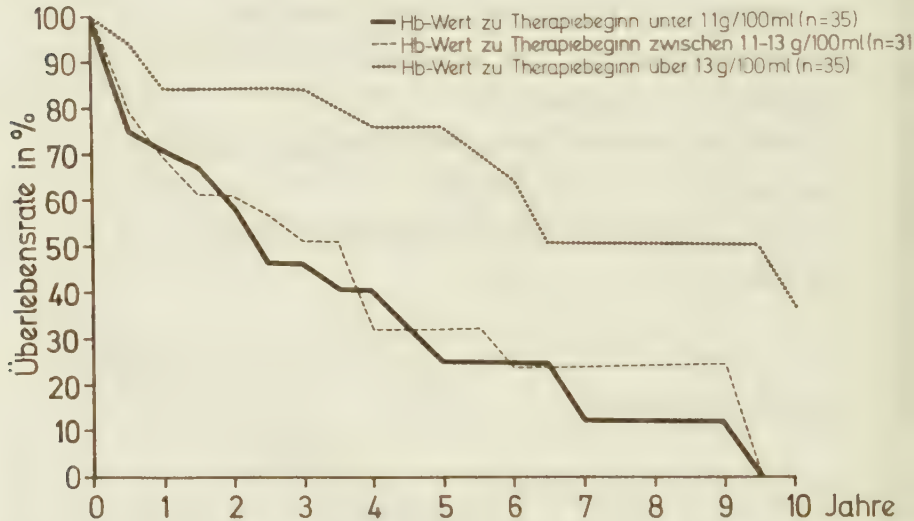


Abb. 11: Vergleich der Überlebensraten von Plasmozytompatienten mit Hb-Werten unter 11 g/100 ml, zwischen 11 und 13 g/100 ml und über 13 g/100 ml vor Therapiebeginn

Ein ähnliches Ergebnis brachte die Gegenüberstellung der 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten. Von den Patienten mit Hb-Werten unter 11 g/100 ml zu Therapiebeginn lebte keiner länger als 9 Jahre, während 36% der Patienten, die einen anfänglichen Hb-Wert von über 13 g/100 ml gehabt hatten, 10 Jahre nach Diagnosestellung noch am Leben waren (s. Tab. 9).

	2-Jahres- Überlebensr.	5-Jahres- Überlebensr.	10-Jahres- Überlebensr.
unter 11g/100ml (n=35)	59%	25%	0%
zw. 11-13g/100ml (n=31)	60%	32%	0%
über 13g/100ml (n=35)	84%	76%	36%
mind. 2g/100ml Anstieg (n=23)	86%	43%	8%
kein 2g/100ml Anstieg (n=42)	50%	30%	0%

Tab. 9: Vergleich der 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit einem anfänglichen Hb-Wert von unter 11 g/100 ml, zwischen 11 und 13 g/100 ml und über 13 g/100 ml, sowie von Patienten mit einem Hb-Anstieg von mindestens 2 g/100 ml und denen, die diesen Anstieg nicht hatten

Bei 65 Patienten kam es vor oder während der Therapie zu einer Anämie mit Hb-Werten unter 11 g/100 ml. Bei 23 dieser Patienten kam es im weiteren Verlauf zu einem Ansteigen des Hb-Wertes um mindestens 2 g/100 ml. Diese 23 Fälle wurden auf ihre Überlebenszeiten hin untersucht und mit jenen verglichen, bei denen ebenfalls eine Anämie mit Werten unter 11 g/100 ml bestanden hatte, die jedoch im Therapiever-

lauf keinen Hb-Anstieg von mindestens 2 g/100 ml gehabt hatten.

Die mittlere Überlebenszeit der 23 Patienten mit einem Hb-Anstieg von mindestens 2 g/100 ml betrug 4.9 Jahre, die der anderen 42 Patienten dagegen nur 2.4 Jahre. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0.05$). Die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei den Patienten mit mindestens 2 g/100 ml Hb-Anstieg bei 86%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 43% und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 8.5%. Bei den anderen Patienten betrug die 2-Jahres-Überlebensrate 50%, die 5-Jahres-Überlebensrate 30%; der letzte dieser Patienten starb nach 6 Jahren (Tab.9 u. Abb.12).

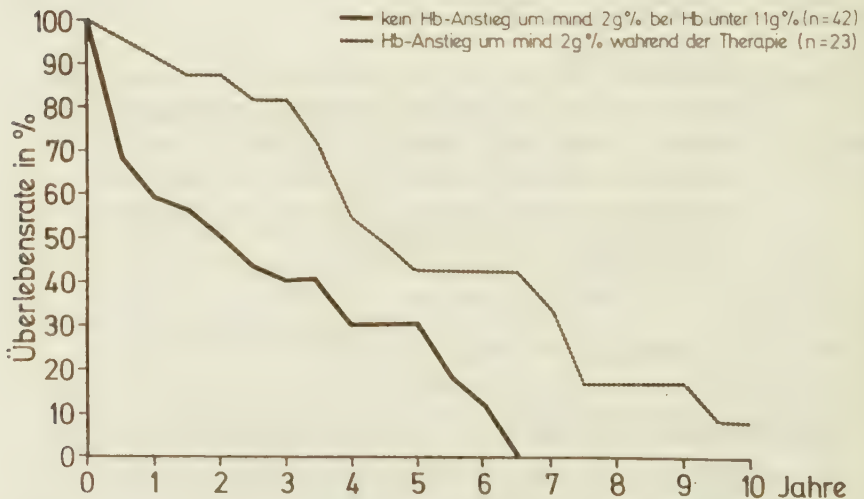


Abb.12: Vergleich der Überlebensraten von Plasmozytompatienten mit Hb-Werten unter 11 g/100ml und nachfolgendem Anstieg der Hb-Werte um mind. 2 g/100ml bzw. keinem Anstieg von mindestens 2 g/100ml

3.7.3.3. Calcium

Bei 82 der 111 Patienten war zu Beginn der Therapie das Serumcalcium bestimmt worden. 19 davon hatten eine Hypercalcämie über 5 mval/l, während bei den anderen 63 der Calciumwert im Normalbereich lag (s.Abb.2). Diese beiden Patientenkollektive wurden hinsichtlich der Überlebenszeit verglichen (s.Abb.13).

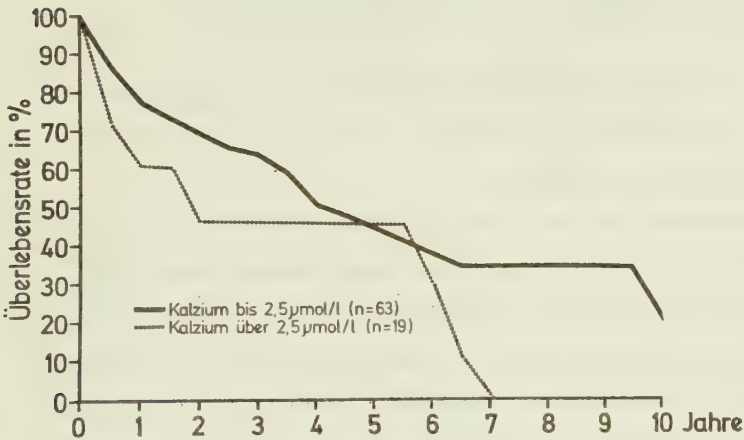


Abb. 13: Vergleich der Überlebensraten bei Plasmozytompatienten mit Calciumwerten bis und über 5 mval/l (2.5 μmol/l)

Bei unseren 19 Patienten mit einer Hypercalcämie errechnete sich eine mittlere Überlebenszeit von 3.1 Jahren, bei den anderen Patienten dagegen lag sie mit 5.0 Jahren um 1.9 Jahre höher. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0.05$).

Von den 19 Patienten mit einer Hypercalcämie zu Behandlungsbeginn lebte keiner länger als 6.5 Jahre. Ein Vergleich der 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten ergab folgende Werte:

Für die Hypercalcämie-Patienten 60%, 46% und 0%;

für die Patienten mit normalen Calciumwerten 69%, 44% und 20%.

3.7.3.4. Kreatinin

Nach dem gleichen Verfahren wurde die Auswirkung einer bei Therapiebeginn bestehenden Niereninsuffizienz auf die Überlebenszeit untersucht.

Bei 83 unserer 111 Patienten waren unmittelbar vor Therapiebeginn die Kreatininwerte bestimmt worden. Die Werte reichten von 0.5 bis 14.0 mg/100 ml. 57 der 83 Patienten zeigten einen Wert bis zu 1.2 mg/100 ml, während bei den anderen 26 Patienten ein erhöhtes Kreatinin festgestellt wurde. Eine Häufigkeitsverteilung ist in Abb. 14 wiedergegeben.

Es wurden nun diese beiden Patientenkollektive hinsichtlich ihrer Überlebenszeit verglichen. Dabei zeigte sich, daß die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit normalen Kreatininwerten mit 5.2 Jahren gegenüber den anderen Patienten mit erhöhten Kreatininwerten mit 2.9 Jahren um 2.3 Jahre länger war (s. Abb. 15). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0.05$).

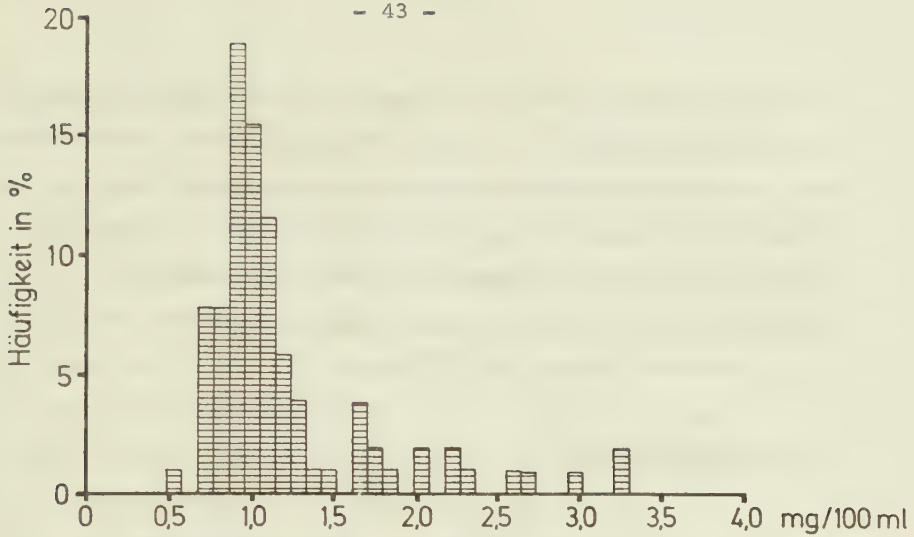


Abb. 14: Häufigkeitsverteilung der Kreatininwerte zu Therapiebeginn

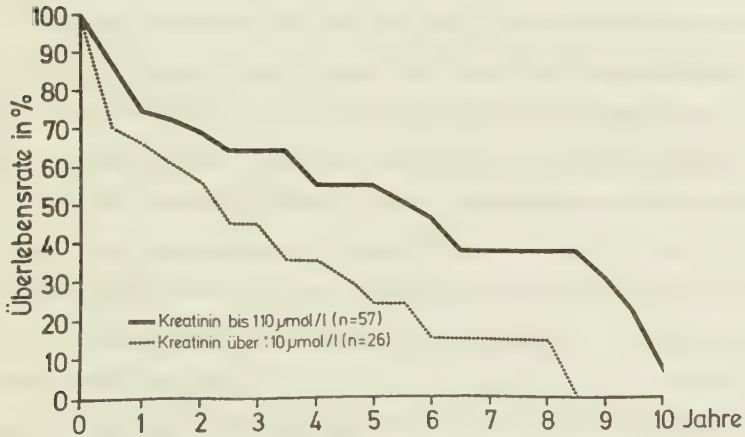


Abb. 15: Vergleich der Überlebensraten bei Plasmozytom-Patienten mit Kreatininwerten bis und über 1.2 mg/100 ml (110 µmol/l) zu Therapiebeginn

Bei einem Vergleich der 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten fielen auch die durchweg höheren Überlebensraten der Patienten ohne Niereninsuffizienz bei Behandlungsbeginn auf (in Klammern die Vergleichswerte der Patienten mit Niereninsuffizienz): 2-Jahres-Überlebensrate 70% (56%), 5-Jahres-Überlebensrate 55% (24%), 10-Jahres-Überlebensrate 22 % (0%).

3.8. NEBENWIRKUNGEN

3.8.1. Leukopenie

Zu Therapiebeginn lagen bei keinem Patienten die Leukozytenwerte unter $3000/\text{mm}^3$. Bei 15 der 72 primär mit Melphalan behandelten Patienten kam es während dieser Therapie zu einer Leukopenie unter $2000/\text{mm}^3$. In 3 Fällen sanken die Leukozytenwerte unter $1000/\text{mm}^3$ ab. Nach einer Gesamtdosis bis zu 50 mg Melphalan traten dabei in einem Fall Leukozytenwerte unter $2000/\text{mm}^3$ und in einem Fall unter $1000/\text{mm}^3$ auf. Nach einer Gesamtdosis bis zu 100 mg Melphalan kam es in 3 weiteren Fällen zu einer Leukopenie unter $2000/\text{mm}^3$. In 5 Fällen trat die Leukopenie erstmals nach einer Gesamtdosis von 100-200 mg auf. Bei den übrigen 5 Patienten trat die Leukopenie unter $2000/\text{mm}^3$ erst nach Gesamtdosen über 200 mg Melphalan auf.

Bei den 30 in der ersten Therapiephase mit Cyclophosphamid behandelten Patienten trat in 7 Fällen eine Leukopenie unter $2000/\text{mm}^3$ auf. In 3 dieser 7 Fälle lagen die Leukozytenwerte unter $1000/\text{mm}^3$, in einem Fall unter $500/\text{mm}^3$. Nach einer Gesamtdosis bis zu 1000 mg Cyclophosphamid kam es dabei in 2 der 7 Fälle zu einer Leukopenie unter $2000/\text{mm}^3$. In einem Fall trat die Leukopenie nach einer Gesamtdosis von 1000-2000 mg Cyclophosphamid auf. Bei den anderen 4 Patienten traten die Leukozytenwerte unter $2000/\text{mm}^3$ erst nach Gesamtdosen von über 5000 mg auf.

8.2. Thrombopenie

Thrombozytenwerte unter $100000/\text{mm}^3$ wurden bei 35 der 72 primär mit Melphalan behandelten Patienten festgestellt. Bei 7 dieser Patienten lagen die Werte unter $40000/\text{mm}^3$, bei 4 unter $20000/\text{mm}^3$ und in einem Fall unter $10000/\text{mm}^3$ während der Therapie. Bei 5 dieser 35 Patienten hatte jedoch schon vor Therapiebeginn eine Thrombopenie unter $100000/\text{mm}^3$ bestanden, sodaß also noch 30 Patienten verblieben, bei denen die Thrombozytenwerte erst während der Therapie unter $100000/\text{mm}^3$ absanken. Nach einer Gesamtdosis bis zu 50 mg Melphalan zeigten 5 dieser 30 Patienten eine Thrombopenie unter $100000/\text{mm}^3$, nach einer Gesamtdosis bis zu 100 mg kamen 5 weitere Fälle mit ähnlichen Thrombozytenwerten hinzu. Nach einer Gesamtdosis

von 100-200 mg trat bei 6 Patienten erstmals eine Thrombopenie unter $100000/\text{mm}^3$ auf, in je einem Fall dieser 6 Patienten sogar unter $40000/\text{mm}^3$ bzw. unter $20000/\text{mm}^3$. Bei den anderen 14 Patienten trat eine Thrombopenie erst nach Gesamtdosen von über 200 mg auf.

In 7 der Fälle, in denen die Thrombopenie unter $100000/\text{mm}^3$ bis zu einer Gesamtdosis von 200 mg Melphalan aufgetreten war, wurde daraufhin die zytostatische Behandlung abgebrochen. Bei den anderen 9 Patienten wurden die Zytostatika nach einer kurzen Unterbrechung weiter verabreicht. Unabhängig von einem Absetzen bzw. einer Weiterführung der zytostatischen Therapie kam es im weiteren Verlauf in all den Fällen, in denen die Thrombopenie bis zu einer Gesamtdosis von 200 mg Melphalan aufgetreten war, zu einem Wiederanstiegen der Thrombozytenwerte.

Von den 30 mit Cyclophosphamid behandelten Patienten hatten in der ersten Therapiephase 11 eine Thrombopenie unter $100000/\text{mm}^3$, einer davon unter $40000/\text{mm}^3$, ein weiterer unter $20000/\text{mm}^3$ und zwei unter $10000/\text{mm}^3$.

Bis zu einer Gesamtdosis von 1000 mg Cyclophosphamid trat bei 2 Patienten eine Thrombopenie unter $100000/\text{mm}^3$ auf.

In beiden Fällen hatten die Thrombozytenwerte vor Therapiebeginn im Normalbereich gelegen. Bei den anderen neun Patienten mit Thrombozytenwerten unter $100000/\text{mm}^3$ trat die Thrombopenie erst nach Gesamtdosen von über 5000 mg Cyclophosphamid auf.

3.8.3. Sonstige Nebenwirkungen

Die anderen Nebenwirkungen wie Blutungen, Magen-Darm-Beschwerden, schwere Infekte, Leberschäden, Ulcera etc. waren im nachhinein nur schwer eruierbar, da sie vermutlich in den meisten Fällen nicht in den Krankengeschichten festgehalten worden waren. Nachweislich kam es in vier Fällen nach Melphalan zu Magen-Darm-Beschwerden, in einem Fall zu einem Ulcus. Diese Beschwerden dürften sicherlich auch durch die gleichzeitig gegebenen Kortikoide mitbedingt gewesen sein.

Unter Cyclophosphamid-Kortikoid-Behandlung kam es in drei Fällen zu schwereren Magen-Darm-Beschwerden und in vier Fällen zu Blutungen.

Diese Häufigkeitsangaben dürften jedoch von den tatsächlichen Verhältnissen abweichen.

4. KASUISTIK

Anhand einiger Beispiele soll der günstige Effekt der hier angewandten Therapie verdeutlicht werden.

Fall 1:

Der 62jährige Patient Ri. G. mit IgA-Plasmozytom zeigte trotz der in einer auswärtigen Klinik durchgeführten zytostatischen Therapie mit Chlorambucil und Röntgenbestrahlung der Wirbelsäule eine rasche Progredienz mit Zunahme des M-Gradienten, der osteolytischen Herde und Wirbelfrakturen. Er wurde mit einer Querschnittslähmung in die 1. Med. Universitätsklinik München aufgenommen. Nach Beginn der Therapie mit Melphalan kam es zu einer deutlichen Besserung des subjektiven Befindens und Rückgang der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Der Patient wurde lange beschwerdefrei und konnte überwiegend in ambulanter Kontrolle betreut werden. Er verstarb erst 10 Jahre nach Krankheitsbeginn infolge einer Hypercalcämie und schwerer Lungenaffektion (s. Abb. 16).

Fall 2:

Die 54jährige Patientin We. G. wurde in einem komatösen Zustand mit Calciumwerten um 7 mval/l in die 1. Med. Universitätsklinik München eingewiesen und es wurde dabei

PAT. RI. G. 62 J.

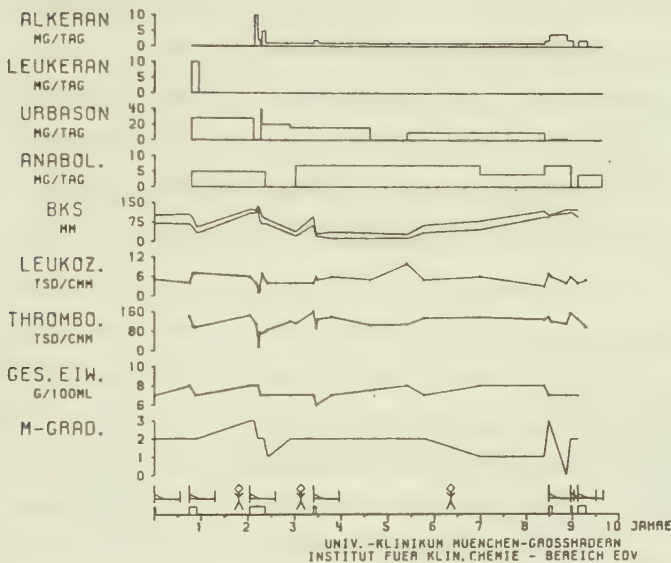


Abb. 16: Medikation und Verlauf einiger wichtiger Befunde bei Patient Ri. G.
(bei der BKS stellt die obere Linie den Zweit- und die untere Linie den Erststundenwert dar)

die Diagnose eines Bence-Jones-Plasmozytoms mit starker Bence-Jones-Proteinurie vom kappa-Leichtkettentyp gestellt. Die Hypercalcämie wurde mit forcierter Diurese, Kortikosteroidgaben und gleichzeitiger Melphalanmedikation behandelt. Da jedoch im ganzen nach 6 Monaten kein eindeutiger Erfolg zu erzielen war, wurde die Therapie mit Cyclophosphamid fortgesetzt. Durch diese Therapie kam es zu einer

völligen Normalisierung des Hb-Wertes von 6 g/100 ml auf über 14 g/100 ml. Die Patientin ist seit ihrer Entlassung vor 3 Jahren in ständiger ambulanter Kontrolle. Sie hat keinerlei Beschwerden. Der Calciumspiegel zeigt stets normale Werte. Die Osteolysen blieben nach wie vor bestehen, neue Defekte kamen jedoch nicht hinzu. Eine Bence-Jones-Proteinurie besteht nicht mehr (s. Abb. 17).

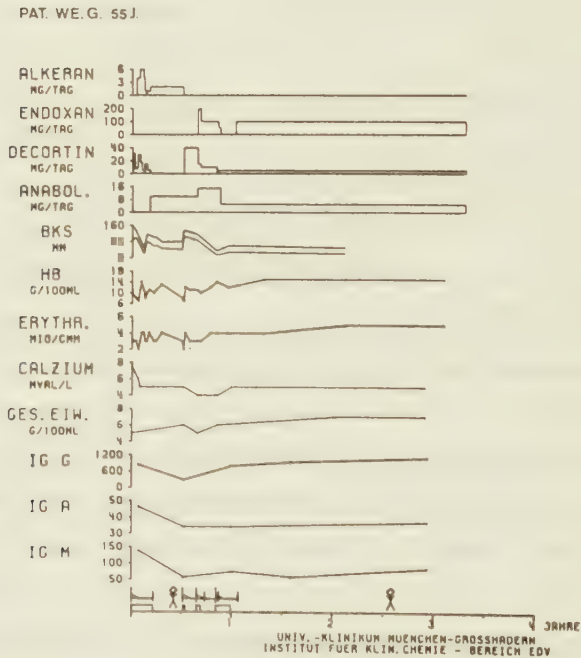


Abb. 17: Medikation und Darstellung einiger wichtiger Befunde bei der Patientin We. G. mit Bence-Jones-Plasmozytom

Fall 3:

Bei dem 57jährigen Patienten Gr. J. wurde 1968 ein IgG-Plasmozytom mit Bence-Jones-Proteinurie vom lambda-Leichtkettentyp diagnostiziert. Außerdem bestand ein Antikörpermangelsyndrom. Neben einer diffusen "Osteoporose" wurden auch mehrere Osteolysen des Schädels festgestellt. Eine daraufhin eingeleitete Therapie mit Alkeran, Urbason und anabolen Hormonen wurde nach einer Gesamtdosis von 317 mg Alkeran wegen ausbleibenden Erfolges abgebrochen und auf Endoxan umgestellt. Unter dieser Therapie nahm die Paraproteinkonzentration kontinuierlich ab, die polyklonalen Immunglobuline und das Albumin stiegen an. Das subjektive Befinden des Patienten besserte sich deutlich. Eine 1975 auftretende hämorrhagische Zystitis konnte nach Absetzen von Endoxan schnell beherrscht werden. Eine anschließend erneute niedrigdosierte Alkerantherapie wird bis heute gut vertragen. Der Patient ist in ständiger ambulanter Kontrolle und fühlt sich wohl (s. Abb. 18).

Fall 4:

Die 57jährige Patientin Br. E. wurde 1968 zur Abklärung einer IgG-Paraproteinämie vom lambda-Leichtkettentyp stationär in die 1. Med. Universitätsklinik München aufgenommen. Da keinerlei weitere pathologische Befunde vorlagen und die Patientin sich wohl fühlte, wurde auf eine spezifische Therapie verzichtet. Die Patientin blieb

PAT. GR. J. 57 J.

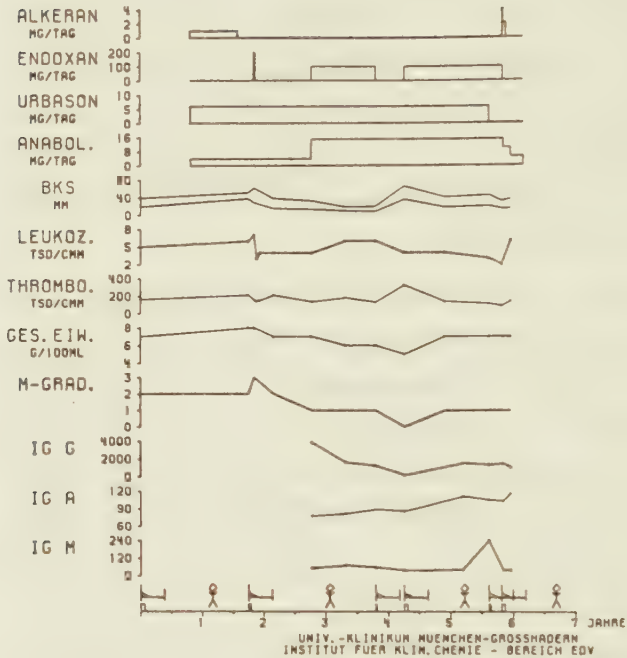


Abb. 18: Medikation und Verlauf einiger wichtiger Befunde bei Patient Gr. J. mit IgG-Plasmozytom

in ständiger ambulanter Kontrolle. Erst 1972 zeigte sich histologisch eine Progression des Krankheitsbildes. Eine deshalb unverzüglich eingeleitete Alkeran-Decortin Kombinationstherapie wurde 1973 wegen einer Leuko- und Thrombopenie kurzzeitig unterbrochen. Anschließend erfolgte eine vorübergehende Umstellung auf Endoxan. Wegen der schlech-

teren subjektiven Verträglichkeit wurde bald wieder mit Alkeran, kombiniert mit Urbason und Primobolan, weiterbehandelt. Außer einem zwischenzeitlichen kurzen stationären Aufenthalt wegen einer Zentralvenenthrombose am rechten Auge wurde die Patientin in regelmäßigen Abständen lediglich ambulant betreut. Sie hat z.Z. keinerlei Beschwerden. (s. Abb. 19)

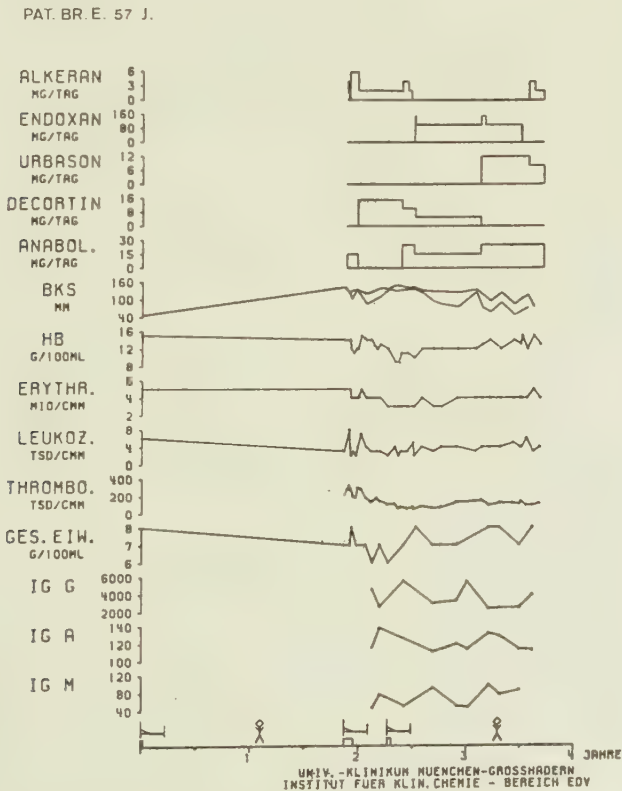


Abb. 19: Medikation und Verlauf einiger wichtiger Befunde bei der Patientin Br. E. (IgG-Plasmozytom)

5. DISKUSSION

Zytostatika aus der Gruppe der Alkylantien sind die zweifellos wichtigsten Mittel in der Behandlung des Plasmozytoms (10,11,20,32,33,36,53,60,73,79-81). Die besten Behandlungsergebnisse zeigen Melphalan und Cyclophosphamid. Melphalan setzte sich seit seiner Einführung durch BLOKHIN u. Mitarb. bei der Therapie des Plasmozytoms immer mehr durch und gilt heute als Zytostatikum der 1. Wahl (15,31,61,77). Eine ebenfalls günstige und ungefähr gleichwertige Beeinflussung des Krankheitsbildes kann auch mit Cyclophosphamid erreicht werden (11,33,36,48,55). Nach FREY-WETTSTEIN sollte jedoch Cyclophosphamid wegen seiner höheren Toxizität in erster Linie als Medikament der 2. Wahl betrachtet werden und vor allem bei Patienten eingesetzt werden, die gegen Melphalan resistent sind (31). Denn erwiesenermaßen spricht bei Resistenz gegenüber Melphalan ein Teil der Patienten auf Cyclophosphamid an, da keine Kreuzresistenz zwischen beiden Zytostatika besteht (12,76,82).

Auch bei unseren Patienten wurden hauptsächlich diese beiden Zytostatika verwendet. Bei 92% der 111 Patienten war die zytostatische Behandlung mit Melphalan oder Cyclophosphamid begonnen worden, wobei Melphalan mit 71% der Fälle eindeutig als Zytostatikum der 1. Wahl Verwendung fand. In der Regel wurde bei einem Wechsel des Zytostatikums von Melphalan auf Cyclophosphamid übergegangen, und umgekehrt. Nur

in 8% der Fälle war die Therapie mit einem anderen Zytostatikum begonnen worden.

Für die Verabreichung des Zytostatikums stehen grundsätzlich zwei Therapieformen zur Wahl: 1. eine intermittierend hochdosierte und 2. eine kontinuierlich niedrigdosierte Form. Bei der intermittierend hochdosierten Applikationsweise werden alle 6 Wochen 0.25 mg/kg KG/Tag Melphalan per os über 4 Tage gegeben kombiniert mit 2 mg/kg KG/Tag Prednison, das an den 4 darauffolgenden Tagen reduziert und danach abgesetzt wird. Der Therapieeffekt ist frühestens nach 3 Monaten bzw. 3 Behandlungsstößen zu beurteilen.

Demgegenüber gibt man bei der niedrigdosierten Dauertherapie entweder von Anfang an täglich 0.025-0.05 mg/kg KG Melphalan per os oder beginnt mit einer täglichen Dosierung von 4 - 10 mg bis zu einer Gesamtdosis von 100 - 120 mg und setzt dann die Therapie je nach Leuko- und Thrombozytenzahl mit 1 - 2 mg fort. Für Prednison gilt die Richtdosis von anfänglich 30 und später 10 mg/Tag per os.

KYLE u. Mitarb. (51) schlagen eine tägliche Behandlung mit 0.15 mg/kg KG/die Melphalan per os vor und dann eine 3-5 wöchige Pause, bis sich die Leuko- und Thrombozyten zu erholen beginnen. Anschließend soll die Behandlung mit 0.05 mg/kg KG/die unter Blutbildkontrolle fortgesetzt werden. Die Dosis wird bei einer Leuko- und Thrombozytenzahl zwischen 3000 und 4000 bzw. 75000-100000 um 50% herabgesetzt und bei weniger als 2000 bzw. 75000 abgebrochen.

Trotz der vorliegenden Ergebnisse ist eine sichere Aussage über die Wirkungsunterschiede zwischen den genannten Therapieformen mit Melphalan z.Z. nicht eindeutig möglich. Über günstige Ergebnisse mit einer Melphalan-Prednison-Procarbazin-Kombinationstherapie berichten ALEXANIAN und Mitarb. (4). Sie verabreichten dazu alle 6 Wochen über 4 Tage 0.2 mg/kg/Tag Melphalan und 2.0 mg/kg/Tag Prednison, das über weitere 4 Tage kontinuierlich reduziert und dann abgesetzt wird; Procarbazin gaben sie alle 6 Wochen über 9 Tage in einer Dosierung von 3.0 mg/kg/Tag, beginnend am Tage nach der Melphalan-Prednisongabe. Sie konnten damit öfter eine 75%-ige Reduktion des monoklonalen Immunglobulins erzielen als mit der bisher üblichen Melphalan- oder Melphalan-Prednison-Therapie. Remissionsdauer und Überlebenszeit unterschieden sich jedoch nicht wesentlich.

Den Effekt von 6 verschiedenen Kombinationstherapieformen verglich ALEXANIAN in einer weiteren, 1977 veröffentlichten Studie mit 462 Plasmazytompatienten (7). Auffallendes Resultat dieser Untersuchungen war, daß neben den in der Plasmazytomtherapie hauptsächlich verwendeten Zytostatika Melphalan und Cyclophosphamid vor allem Kombinationen mit Vincristin zu erhöhten Remissionsraten und längeren Überlebenszeiten führten. Kombinationen mit Adriamycin dagegen brachten kein besseres Ergebnis. Vor einer allgemeinen Anwendung dieser Therapieschemata bedarf es allerdings weiterer eingehender Untersuchungen, die diese Ergebnisse untermauern.

Sicher ist jedoch, daß die zusätzliche Gabe von Kortikoiden zu den Zytostatika zu günstigeren Ergebnissen in der Plasmozytomtherapie führt. ALEXANIAN wies in einer randomisierten Studie (1969) mit 183 Plasmozytompatienten die Überlegenheit einer kombinierten Therapie mit Melphalan und Prednison gegenüber einer Monotherapie mit Melphalan nach.

Er teilte dazu sein Patientengut in 4 Gruppen ein, die nach verschiedenen Therapieschemata behandelt wurden. Gruppe A (n=35) wurde nur mit einer niedrigdosierten täglichen Melphalandosis von 0.025 mg/kg therapiert, Gruppe B (n=69) bekam eine intermittierend hochdosierte Melphalan-Monotherapie (alle 6 Wochen für 4 Tage 0.25 mg/kg/Tag); Gruppe C (n=28) und Gruppe D (n=51) wurden mit einer intermittierend hochdosierten Melphalan-Prednison-Kombinationstherapie behandelt (0.25mg/kg/die Melphalan alle 6 Wochen für 4 Tage und Prednison 1 mg/kg jeden Montag, Mittwoch und Freitag bzw. 2 mg/kg/Tag alle 6 Wochen für 4 Tage gleichzeitig mit der Melphalangabe).

Die gleichzeitige Kortikosteroid-Behandlung erhöhte sowohl die Häufigkeit als auch das Ausmaß der Remissionen auf Melphalan und verringerte seine Nebenwirkungen. Bei den Gruppen C und D lag die Remissionsrate bei 70%, bei den Gruppen A und B dagegen nur bei

19 bzw. 35%. Eine Remission wurde dann angenommen, wenn der M-Gradient auf unter 50% des Wertes vor Therapiebeginn absank und er nicht über 4 g/100 ml lag, und/oder wenn die Bence-Jones-Proteinausscheidung im Urin um mindestens 50% gegenüber dem Ausgangswert zurückging und sie gleichzeitig weniger als 0.5 g/Tag betrug. Zugleich wurden ein Ansteigen oder zumindest Gleichbleiben der Albuminwerte auf über 3.0 g/100 ml, ein Hämoglobinwert von über 9 g/100 ml und ein Calciumwert unter 6 mval/l gefordert. Ebenso durfte keine Zunahme der Osteolysen auftreten.

Ähnlich wie die Remissionsraten verhielten sich die Überlebenszeiten der verschiedenen Gruppen. Bei Gruppe A (kontinuierlich niedrigdosierte Melphalan-Monotherapie) betrug die mittlere Überlebenszeit aller Patienten 18 Monate ab Therapiebeginn, bei Gruppe B (intermittierend hochdosierte Melphalan-Monotherapie) lag die mittlere Überlebenszeit ebenfalls bei 18 Monaten, gerechnet ab Therapiebeginn. Bei den anderen beiden Gruppen (C und D), die mit einer intermittierend hochdosisierten Melphalan-Prednison-Kombinationstherapie behandelt worden waren, lag die mittlere Überlebenszeit bei 24 Monaten. ALEXANIAN zeigte damit also die Überlegenheit einer intermittierend hochdosisierten gegenüber einer kontinuierlich niedrigdosisierten Melphalan-Monotherapie. Ob jedoch auch eine intermittierend hochdosierte Melphalan- Prednison-Kombinations-

therapie einer niedrigdosierten Melphalan-Prednison-Dauertherapie überlegen ist, wurde damit nicht nachgewiesen. Daß mit der letztgenannten Therapieform ebenfalls gute Resultate erzielt werden können, zeigen unsere Untersuchungen. Die besseren Ergebnisse der Kombinationsbehandlung führt WILMANNs vor allem darauf zurück, daß der Einsatz von Kortikosteroiden in der Kombinationstherapie durch Stimulierung des Proliferationsstoffwechsels der Myelomzellen deren Empfindlichkeit gegenüber Alkylantien steigert und daß dadurch die Remissionsraten erhöht werden (3,35,50,73,74,82).

Die alleinige Behandlung mit Kortikosteroiden ist umstritten, da die therapeutische Wirkung nicht überzeugend ist, wenn auch verschiedentlich über günstige Effekte dieser Therapieform berichtet wurde (1,24,57,62,71,73).

Bei unserem Patientengut wurde in 64% der Fälle eine Kombinationsbehandlung zwischen einem Zytostatikum und einem Kortikosteroid durchgeführt. Zusätzlich zu dieser Therapie wurde in 56% der Fälle ein anaboles Hormon verabreicht.

Die zusätzliche Gabe eines anabolen Hormones erscheint vor allem deshalb empfehlenswert, da dadurch die Knochenregeneration gefördert und die Erythropoese stimuliert wird (17,19,26,34,44,45). Besonders bei Patienten mit ausgeprägter Anämie ist daher die gleichzeitige Behandlung mit Anabolika angezeigt (80).

Bei solitären Plasmozytomen ist die Strahlentherapie die

Behandlungsmethode der Wahl, bei generalisierten Plasmozytomen wird sie als eine palliative Maßnahme bei lokalisierbaren Skeletveränderungen, Gefahr von Frakturen, bei lokalen Plasmazelltumoren und zur Beseitigung von Schmerzzuständen eingesetzt (11,26,29,47). In Kombination mit chirurgischen Maßnahmen findet sie Verwendung bei Wirbelfrakturen und damit einhergehenden neurologischen Ausfällen.

Bei 41 unserer 111 Patienten wurde die Strahlenbehandlung als therapeutisches Mittel eingesetzt. In 61% dieser Fälle war der Grund der Bestrahlung starke Schmerzen, in 24% wurde wegen einer Frakturgefährdung bzw. wegen einer bereits bestehenden Fraktur bestrahlt; in 2 Fällen war der Grund für die Strahlenbehandlung ein extramedullärer Tumor.

Bei 9 Patienten wurde zusätzlich chirurgisch vorgegangen. Ein nicht zu vernachlässigender Teil der Plasmozytomtherapie sind die allgemeinen und symptomatischen Maßnahmen. Dazu zählen insbesondere die prophylaktische Versorgung von frakturgefährdeten Knochen durch Stützkorsette, Nagelung und andere operative Fixierung. Massagen und aktive Bewegungsübungen sollen zusammen mit Anabolika einen Knochenabbau verhindern und eine Regeneration fördern helfen (26,80). Bei Osteoporose kann bei Patienten ohne Hypercalcämie eine Vitamin D- und Calciumbehandlung einen günstigen Effekt auf den Knochen haben.

Besteht eine Hypercalcämie, so eignet sich in leichten Fällen

zu deren Therapie neben Zytostatika auch eine forcierte Diurese und eine damit einhergehende verminderte Calciumzufuhr. Bei schweren Hypercalcämien ist eine hochdosierte Kortikosteroidbehandlung indiziert; die kombinierte Behandlung mit Phosphaten sollte wegen der Nebenwirkungen nur mit Vorsicht angewendet werden (11,23,26,80).

Mit Bluttransfusionen ist nach den heutigen Erfahrungen Zurückhaltung geboten. Bei Hb-Werten über 8-9 g/100 ml sollte sie nur aus zwingenden Gründen durchgeführt werden und keinesfalls nur der Hb-Kosmetik dienen (26,76). Bei stärkeren Anämien sind sie jedoch meistens unumgänglich, doch auch hier ist eine Transfusionstherapie nur dann indiziert, wenn der Patient von seiten seiner Anämie Symptome aufweist (75).

Bei einem bestehenden Antikörpermangelsyndrom hat sich in vielen Fällen eine γ -Globulinsubstitution als wirkungsvoll erwiesen, wenn auch diese Therapie manchmal nicht zum gewünschten Erfolg führt (50,68,75).

Infekte und febrile Zustände sind mit Antipyretika und möglichst gezielter antibiotischer Therapie zu behandeln. Mit einer antibiotischen Behandlung sollte bei Auftreten von Infekten nicht gezögert werden. In bestimmten Fällen ist auch eine prophylaktische Gabe von Antibiotika vertretbar. Bei unseren 111 Patienten wurde in 62 Fällen eine Antibiotikatherapie durchgeführt. In 50 Fällen hatte sie therapeutischen, in 12 Fällen prophylaktischen Charakter.

Als ein weiteres Mittel gegen drohende Infektionen kann auch eine Grippeprophylaxe bei besonders infektgefährdeten Patienten einen wertvollen Beitrag zur Therapie leisten (26).

Ein Vergleich der Effektivität der beschriebenen Therapie mit den Ergebnissen anderer Autoren scheint nur sehr bedingt möglich, da weder einheitliche Grundbedingungen für eine Vergleichbarkeit noch eine einheitliche Definition eines Therapieerfolges existieren und so die Voraussetzungen für einen sinnvollen Vergleich fehlen.

Bei unseren Untersuchungen wurden die folgenden, bisher gültigen Kriterien für einen Behandlungserfolg überprüft:

1. 50%-iger Rückgang des M-Gradienten
2. Anstieg des Hämoglobins um mindestens 2 g/100 ml
bei zuvor deutlich bestehender Anämie (unter 11 g/100ml)
3. Normalisierung einer Hypercalcämie
4. Anstieg des Albumins
5. Anstieg der polyklonalen Immunglobuline
6. Verlängerung der Überlebenszeit

Bei unseren Patienten kam es in 25.5% der Fälle zu einem mindestens 50%-igen Rückgang des M-Gradienten, in 35.4% der Fälle zu einem Anstieg des Hämoglobins von mindestens 2 g/100ml bei zuvor bestehenden Hb-Werten unter 11 g/100ml. Bei den 38 Patienten mit einer Hypercalcämie kam es während der Therapie in 45% der Fälle zu einer Normalisierung des Calciumwertes. Unter Melphalantherapie stiegen in 52%

und unter Cyclophosphamidtherapie in 50% der Fälle die Albuminwerte an. Bei 44.2 bzw. bei 32.6% der untersuchten Patienten kam es während der Therapie zu einem mindestens 10 bzw. 30%-igen Anstieg der polyklonalen Immunglobuline.

Eine Korrelation zwischen einer Erfüllung dieser Therapieerfolgskriterien und einer eindeutigen Verlängerung der Überlebenszeit wurde immer wieder beschrieben (26,76,80). Eine der Aufgaben dieser Arbeit war es, diese Korrelation anhand unseres Krankengutes zu überprüfen. Doch auch die statistische Beurteilung der Überlebenszeit ist dadurch erschwert, daß angesichts des schleichenden Beginns, der uncharakteristischen Beschwerden und der nicht einfachen Nachweismethoden die spezifische Diagnosestellung zeitlich im Ablauf des Krankheitsgeschehens recht unterschiedlich erfolgt. Dabei muß vor allem auch das Jahr der Diagnosestellung Berücksichtigung finden. Während in früheren Jahren die Krankheit meist erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert wurde, gelang es in letzter Zeit immer häufiger, die Diagnose bereits in einer relativ frühen Krankheitsphase zu stellen. So würde bei einem Vergleich von Fällen aus früheren Jahren mit Patienten aus den letzten Jahren eine bessere Überlebenszeit der letzteren vorgetäuscht (26,45). Andererseits scheint der Einwand, daß Plasmozytompatienten heute nur deshalb länger leben, weil die Diagnose durch verbesserte

und zugänglichere Methoden früher gestellt wird, auch nicht stichhaltig (76).

Weitere, einen Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Autoren erschwerende Faktoren sind die verschiedenen Einzugsgebiete der Kliniken, die Auswahl der Patienten, die in die Studie aufgenommen werden, das Alter der Patienten usw.. Erfahrungsgemäß enthält das Krankengut einer Universitätsklinik eine relativ hohe Anzahl fortgeschrittener Stadien mit besonders infauster Prognose, die nur noch begrenzt einer effektiven Therapie unterzogen werden können. Alleine dadurch, daß überwiegend Fälle in eine Studie aufgenommen werden, die bereits in anderen Krankenhäusern erfolglos behandelt wurden oder die sich in einer späteren Krankheitsphase befinden, ist eine negative Auswirkung auf die Überlebenszeit zwangsläufig die Folge.

Viele Autoren teilen bei der Betrachtung der Überlebenszeit ihr Patientengut in Gruppen ein, z.B. ALEXANIAN in "responsive" und "unresponsive", KORST, FRÖHLICH et al. in "ausreichend behandelte" und "nicht ausreichend behandelte" Patienten (4,32,48). Bei anderen kommt es durch den Ausschluß von Fällen mit schlechterer Prognose, z.B. von Patienten mit einer Niereninsuffizienz oder einer Hypercalcämie, zu einer scheinbaren Verlängerung der Überlebenszeit (43,63). Ein Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Autoren wird deshalb immer problematisch sein und nur mit Vorsicht interpretiert werden können.

Eine mittlere Überlebenszeit von 4.8 Jahren für ein Gesamtkollektiv, das, soweit überschaubar, außer daß ein Großteil der Patienten in einer Universitätsklinik behandelt worden war, keinen weiteren Auslesefaktoren unterlag, wurde bisher in der Literatur noch nicht beschrieben. In den meisten Arbeiten wurde eine wesentlich kürzere Überlebenszeit errechnet. Nach Untersuchungen von GALTON betrug bei seinen 276 Plasmozytompatienten die mittlere Überlebenszeit 18 Monate, die der 125 Patienten mit Blutharnstoffwerten unter 40 mg/100 ml 33 Monate, die der 96 bzw. 55 Patienten mit Blutharnstoffwerten zwischen 41 und 79 bzw. über 80 mg/100 ml 20 bzw. 2 Monate (33). KORST untersuchte 207 mit Cyclophosphamid behandelte Patienten auf ihre Überlebenszeit und verglich sie mit der der 162 Patienten ohne Cyclophosphamidtherapie. Er fand für die Cyclophosphamid-Behandelten eine mittlere Überlebenszeit von 24.5 Monaten, bei den anderen Patienten dagegen von 9.5 Monaten. Daraufhin sonderte er aus der Gruppe der Cyclophosphamid-Behandelten alle jene Patienten aus, die weniger als 60 Tage mit Cyclophosphamid behandelt worden waren. Es blieb dann ein Kollektiv von 165 Patienten übrig, das mit 32 Monaten mittlerer Überlebenszeit deutlich länger lebte (48). GERHARTZ und Mitarb. teilten ihr Patientengut in "Unbehandelte", "unterschwellig Behandelte" und "ausreichend Behandelte", d.h. mit mindestens 9 g Cyclophosphamid behandelte Patienten, ein und errechneten für die einzelnen

Gruppen mittlere Überlebenszeiten von 6.1, 9.1 bzw. 42 Monaten (36). Auf die gleiche Weise ging KANZOW bei seinen Untersuchungen an 161 Patienten vor (45); er kam zu ähnlichen Ergebnissen. Sowohl bei diesen als auch bei den Untersuchungen von GERHARTZ und KORST ist jedoch zu bedenken, daß bei den "ausreichend Behandelten" durch die Einführung einer Mindestbehandlungsdauer bzw. einer Mindestgesamtdosis viele progredient verlaufende Fälle eliminiert werden und dadurch zwangsläufig eine bessere Überlebenszeit der "ausreichend behandelten" Patienten vorgetäuscht wird.

Die lebensverlängernde Wirkung von Melphalan bewiesen ALEXANIAN und Mitarb. (2). Die mittlere Überlebenszeit ihrer 82 untersuchten Patienten betrug 34 Monate ab Therapiebeginn. Diejenigen Patienten, die auf die Melphalan-Therapie angesprochen hatten, d.h. mindestens ein Therapieerfolgskriterium erfüllten, lebten im Durchschnitt 30 Monate länger als die, die nicht auf Melphalan ansprachen. In einer anderen Studie verglich er die Überlebenszeiten eines Kollektivs von 236 Patienten, das mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Melphalan, Prednison und Procarbazin behandelt wurde, mit denen eines anderen Kollektivs von 156 Patienten, das mit Melphalan und Prednison behandelt wurde. In beiden Gruppen hatten diejenigen, die auf die Therapie ansprachen, eine mittlere Überlebenszeit von 36 Monaten ab Therapiebeginn, die anderen Patienten jedoch nur eine durchschnittlich 18 monatige Überlebenszeit (4).

Unsere weiteren Untersuchungen zur Überlebenszeit konzentrierten sich hauptsächlich auf die Frage, inwieweit bestimmte Parameter einen Einfluß auf die Überlebenszeit unserer Patienten hatten.

Das Alter bei Erkrankungsbeginn war sicherlich einer der Faktoren, die die Überlebenszeit mitbeeinflußten. Während die mittlere Überlebenszeit bei den 40-49jährigen Patienten noch 6.2 Jahre war, nahm sie mit zunehmendem Alter der Patienten immer mehr ab bis auf 2.3 Jahre bei den über 80jährigen Patienten. WALDENSTRÖM zeigte jedoch, daß auch alte Plasmozytompatienten eine relativ lange Überlebenszeit haben können (80). 3 seiner 11 Patienten über 80 Jahre lebten nach der Diagnosestellung noch länger als 4 Jahre. Von unseren 6 über 80jährigen Patienten starb der letzte 3.5 Jahre nach Diagnosestellung.

Die für manche Malignome zutreffende Behauptung, daß der Krankheitsverlauf umso progredienter und rasanter sei je jünger der Patient ist, gilt scheinbar nicht für das Plasmozytom, wie ein Vergleich der mittleren Überlebenszeiten zeigt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch WALDENSTRÖM als er seine 31 Patienten unter 55 Jahren mit jenen 40 zwischen 55 und 65 Jahren verglich und keinen wesentlichen Unterschied in der Überlebenszeit feststellen konnte (80). In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen zeigte auch FEINLEIB in einer Studie an 238 Plasmozytompatienten, daß ältere gegenüber jüngeren

und männliche gegenüber weiblichen Plasmozytompatienten eine kürzere Überlebenszeit haben (28).

Bezüglich der Lebenserwartung der verschiedenen Leichtketten-Typen kappa und lambda konnte BERGSAGEL keinen wesentlichen Unterschied finden (13). Wir fanden für unsere 50 Patienten mit dem L-Typ kappa eine mittlere Überlebenszeit von 4.6 Jahren und für unsere 37 Patienten mit dem L-Typ lambda eine mittlere Überlebenszeit von 5.3 Jahren. Bei einem Vergleich der Überlebenszeiten der verschiedenen Immunklassen ließ sich in Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur für unsere 64 IgG-Plasmozytome eine längere mittlere Überlebenszeit (5.6 J.) feststellen als für die 29 IgA-Plasmozytome (4.8 J.) und die 12 Bence-Jones-Plasmozytome (3.5 J.). Die signifikant kürzere Überlebenszeit der Bence-Jones-Plasmozytome dürfte sicherlich auch auf die hier spätere Diagnosestellung zurückzuführen sein (50,73). Überraschend waren die Ergebnisse der Untersuchungen über den Einfluß der M-Gradienten-Höhe auf die Überlebenszeit. Diejenigen Patienten (n=36), die zu Therapiebeginn einen M-Gradienten über 3 g/100 ml gehabt hatten, lebten im Durchschnitt etwas länger als jene 40 Patienten, die einen M-Gradienten bis zu 3 g/100 ml gehabt hatten. Wir zogen daraufhin die Trennlinie bei 4 g/100 ml und kamen auch hier wieder zu dem Ergebnis, daß die Patienten mit einem anfänglichen M-Gradienten über 4 g/100 ml eine etwas längere mittlere Überlebenszeit hatten als jene mit einem M-Gra-

dienten unter 4 g/100 ml zu Therapiebeginn. Auch ein M-Gradienten-Abfall während der Therapie hatte keinen günstigen Effekt auf die Überlebenszeit unserer Patienten. Diese Beobachtungen legen den Schluß nahe, daß weder die Höhe des M-Gradienten zu Therapiebeginn noch ein Rückgang während der Therapie als prognostischer Parameter benützt werden dürfen. Auch MÄRKI hatte schon Anlaß zu der Vermutung, daß zwar der Paraproteintyp von gewisser prognostischer Bedeutung für die Überlebenszeit ist, daß aber die Höhe des M-Gradienten eine untergeordnete Rolle spielt (58). Ebenso kamen WALDENSTRÖM und SNAPPER zu der Erkenntnis, daß die Höhe des M-Gradienten keinen überragenden Einfluß auf die Überlebenszeit hat (73,80). Ein rascher M-Gradienten-Rückgang während der Therapie muß nach WALDENSTRÖM eher als ein ungünstiges Zeichen angesehen werden. Von seinen 28 Patienten, bei denen es während der Therapie zu einem raschen Abfall des M-Gradienten gekommen war, lebten nach 2 Jahren nur noch 11. Von den anderen 107 Patienten, die einen langsamen Rückgang des M-Gradienten gehabt hatten, lebten dagegen nach 2 Jahren noch 80%. Nach den Untersuchungen von MORELL und Mitarb. lebten im Gegensatz dazu die 29 Patienten länger, die zu Therapiebeginn einen M-Gradienten bis zu 3 g/100 ml gehabt hatten. Ihre mittlere Überlebenszeit betrug 40.8 Monate, während sie bei der Gruppe über 3 g/100 ml (n=27) nur 27.7 Monate betrug (60). Auch ALEXANIAN fand bei seinen 482 Patienten, daß mit zunehmender Höhe des M-Gradienten vor Therapiebeginn die Überlebenszeit abnahm (5).

Einen deutlicheren Zusammennang konnten wir zwischen der Höhe des Hb-Wertes und der Überlebenszeit feststellen.

Bei den 35 Patienten mit einem Hb-Wert unter 11 g/100 ml zu Behandlungsbeginn lag die mittlere Überlebenszeit bei 3.2 Jahren, bei den 31 Patienten mit einem anfänglichen Hämoglobin zwischen 11 und 13 g/100 ml war sie 3.6 Jahre und bei den 35 Patienten mit einem Hb-Wert über 13 g/100 ml war sie mit 6.8 Jahren signifikant länger ($p < 0.05$).

Auch ein Hb-Anstieg während der Therapie um mindestens 2 g/100 ml bei Patienten, deren Hb-Wert zu Behandlungsbeginn unter 11 g/100 ml gelegen hatte, wirkte sich günstig auf die Überlebenszeit aus. Hier hatten die Patienten, die dieses Therapieerfolgskriterium erfüllten, eine mittlere Überlebenszeit von 4.9 Jahren, bei den anderen Patienten betrug sie dagegen nur 2.4 Jahre. Der Unterschied war signifikant ($p < 0.05$). MORELL stellte bei seinen 63 Patienten ähnliche Untersuchungen an und verglich die Überlebenszeiten der 27 Patienten, die einen Hb-Wert unter 10 g/100ml gehabt hatten, mit denen, deren Hämoglobin bei Therapiebeginn über 10 g/100 ml gelegen hatte (60). Er kam dabei zu einem ähnlichen, wenn auch nicht so eindeutigen Ergebnis. Die mittlere Überlebenszeit der ersten Gruppe betrug 27.8 Monate, die der anderen 44.3 Monate. WALDENSTRÖM ist der Ansicht, daß eine schwere Anämie unter 2 Mill./mm³ Erythrozyten zwar eine schwerwiegende Komplikation bei Plasmozytomkranken darstellt, daß aber nicht unbedingt ein

Zusammenhang zwischen Anämie und Überlebenszeit besteht (80). ALEXANIAN dagegen konnte bei seinen Untersuchungen einen direkten Zusammenhang zwischen der Schwere der Anämie einerseits und der Remissionsdauer und Überlebenszeit andererseits nachweisen (5). Die mittlere Überlebenszeit seiner 136 Patienten mit anfänglichen Hb-Werten unter 8.5 g/100 ml lag bei 15 Monaten ab Therapiebeginn, die 156 Patienten mit einem Hb-Wert zwischen 8.5 und 10.5 g/100 ml hatten eine mittlere Überlebenszeit von 24 Monaten und jene 190 Patienten mit Hb-Werten über 10.5 g/100 ml von 31 Monaten.

In einer Studie der Southeastern Cancer Study Group wurde das Plasmozytomkollektiv (n=73) in Patienten mit Hb-Werten unter 9 g/100 ml und in solche über 9g/100 ml eingeteilt. Bei einem Vergleich der Überlebenszeiten beider Kollektive konnte kein signifikanter Unterschied beobachtet werden (77).

In der gleichen Studie wurde auch der Einfluß einer Hypercalcämie und einer Niereninsuffizienz auf die Überlebenszeit überprüft. Es zeigte sich, daß nur die Niereninsuffizienzpatienten eine signifikant verkürzte Überlebenszeit hatten. Andere Autoren (ALEXANIAN, KYLE, WALDENSTRÖM, MORELL) kamen jedoch wie wir zu der Überzeugung, daß sowohl eine Hypercalcämie als auch eine Niereninsuffizienz eine Verkürzung der Überlebenszeit zur Folge hat (5,50,60,80). Die mittlere Überlebenszeit unserer 19 Patienten mit einer Hypercalcämie zu Therapiebeginn war um 1.9 Jahre und die der 26 Patienten mit einer Niereninsuffizienz zu Behandlungs-

beginn sogar um 2.3 Jahre kürzer als die der anderen Patienten. Die Unterschiede waren in beiden Fällen signifikant ($p < 0.05$). Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß in der Gruppe der Patienten mit einer Niereninsuffizienz der mittlere Hb-Wert bei nur 10.1 g/100 ml lag, während er bei den Patienten ohne Niereninsuffizienz 12.6 g/100 ml betrug. Da, wie beschrieben, der Hb-Wert ebenfalls einen Einfluß auf die Überlebenszeit hat, dürfte die relativ niedrige mittlere Überlebenszeit der Patienten mit einer Niereninsuffizienz auch durch die im Vergleich zur Gruppe ohne Niereninsuffizienz niedrigeren Hb-Werte mitbedingt sein.

Ein in mancher Hinsicht noch ungelöstes Problem der zytostatischen Therapie sind die zum Teil sehr störenden und auch gefährlichen Nebenwirkungen. Manche Patienten fühlen sich dadurch in ihrem Wohlbefinden derart beeinflußt, daß oft ein Absetzen des Zytostatikums unumgänglich ist. Besonders unangenehm werden dabei gastrointestinale Beschwerden empfunden. Bei unseren mit Melphalan behandelten Patienten traten lediglich in 4 Fällen schwerere Magen-Darm-Störungen, in einem Fall ein Ulcus auf. Während der Cyclophosphamid-Therapie waren in 3 Fällen gastrointestinale Beschwerden beobachtet worden. Diese Zahlen dürften jedoch in Wirklichkeit etwas höher liegen, da angenommen werden muß, daß nicht alle derartigen Beschwerden in den Kranken-

blättern festgehalten wurden. Doch auch nach Untersuchungen von WALDENSTRÖM sind derartige Beschwerden eher selten; vor allem unter Melphalantherapie fand er bei seinen Patienten nur vereinzelt gastrointestinale Störungen (80). Im Gegenteil, viele Patienten fühlten sich, befreit von ihren Knochenschmerzen, unter zytostatischer Therapie wohler als vorher.

Weitere, durch die myelodepressive Wirkung der Zytostatika bedingten, Nebenerscheinungen sind die in einem gewissen Prozentsatz auftretenden Leuko- und Thrombopenien (37). Bei unseren 111 Patienten trat in 15 der 72 mit Melphalan behandelten Fälle und in 7 der 30 mit Cyclophosphamid behandelten Fälle eine Leukopenie unter $2000/\text{mm}^3$ auf. Im allgemeinen war diese Leukopenie jedoch voll reversibel. In 3 Fällen kam es trotz Fortsetzung der zytostatischen Therapie zu einem Wiederanstieg der Leukozyten auf Normalwerte. In den anderen Fällen wurde dies durch ein Absetzen des Zytostatikums erreicht. WALDENSTRÖM berichtete von einem Plasmozytompatienten, dessen Leukozytenwerte bis auf $500/\text{mm}^3$ während der Therapie absanken. Nach einer kurzen Pause kam es trotz weiterer zytostatischer Behandlung zu einem Wiederansteigen der Leukozytenwerte. Der Patient starb erst 6 Jahre später im Alter von 80 Jahren (80). Ähnlich verhielt es sich bei unseren Patienten mit den Thrombozytenwerten. Bei allen 16 Patienten, bei denen die Thrombopenie bis zu einer Gesamtdosis von 200 mg Melphalan

aufgetreten war, kam es im weiteren Verlauf zu einer weitgehenden Normalisierung der Werte, obwohl in 9 Fällen die zytostatische Behandlung nur kurz unterbrochen wurde. Dies läßt den Schluß zu, daß eine transitorische Leuko- bzw. Thrombopenie nicht unbedingt ein alarmierendes Zeichen sein muß, das einen sofortigen Abbruch der zytostatischen Therapie zur Folge haben muß und eine absolute Kontraindikation zu deren Fortsetzung darstellt. Gerade bei Patienten mit einem stark progredienten Verlauf des Krankheitsgeschehens läßt sich eine Fortsetzung einer wirkungsvollen zytostatischen Therapie trotz einer eventuell bestehenden Leuko- und Thrombopenie rechtfertigen (80).

Abschließend stellt sich die Frage, wann nun bei einem Patienten mit einer gesicherten monoklonalen Gammopathie bzw. Bence-Jones-Proteinurie mit einer zytostatischen Behandlung begonnen werden soll. Unserer Meinung nach sind vor allem die Patienten behandlungsbedürftig, bei denen einer der folgenden Befunde erhoben wird:

1. Eindeutige Osteolysen und/oder ausgeprägte "Osteoporose" und/oder Spontanfrakturen
2. Hohe Paraproteinkonzentration ($\text{IgG} > 25 \text{ g/l}$ oder $\text{IgA} > 20 \text{ g/l}$) und gleichzeitig bestehende Verminderung der polyklonalen Immunglobuline
 - a) unter die untere Referenzbereichsgrenze ($\text{IgG} < 8 \text{ g/l}$, $\text{IgA} < 0.9 \text{ g/l}$, $\text{IgM} < 0.7 \text{ g/l}$) bei gleichzeitig bestehender Infektanfälligkeit oder

- b) Verminderung um mehr als 25% unter die untere Referenzbereichsgrenze ($\text{IgG} < 6 \text{ g/l}$, $\text{IgA} < 0.7 \text{ g/l}$, $\text{IgM} < 0.5 \text{ g/l}$).
3. Gegenüber vorher gemessenen Werten mindestens 20%-ige Zunahme des monoklonalen Immunglobulins bzw. 20%-ige Zunahme oder Neuauftreten von Bence-Jones-Protein-ausscheidung.
 4. Hämoglobin unter 11 g/100 ml , falls keine andere Erklärung dafür vorhanden ist
 5. Ausgeprägte Knochenmarkinfiltration
 6. Auftreten von extramedullären Herden
 7. Ausgeprägtes Hyperviskositäts-Syndrom
 8. Plasmozytom-bedingte Hypercalcämie

Ein Mißerfolg der Therapie muß dann angenommen werden, wenn es 6 Monate nach Therapiebeginn zu einer Zunahme der monoklonalen Immunglobuline um mehr als 20% oder zu einer Zunahme um 20% bzw. zu einem Neuauftreten einer Bence-Jones-Proteinurie im 24-Stunden-Urin kommt.

Auch als Mißerfolg sind zu deuten: eine histologische Zunahme, eine Zunahme der Anämie (Hb -Abnahme um mehr als 2 g/100 ml und/oder Abnahme der Erythrozyten um mindestens $1/2 \text{ Mill./mm}^3$), das Neuauftreten oder die deutliche Größenzunahme ($\geq 50\%$) der palpablen Tumoren und/oder der Osteolysen bzw. das Auftreten einer Hypercalcämie. Immer dann muß eine Änderung der bisherigen Therapie überlegt werden.

Der Sinn einer jeden Therapie wird es letztlich sein, das Leben des Patienten zu verlängern und es ihm vor allem auch lebenswert zu machen, d.h. ihm lange und häufige Klinikaufenthalte zu ersparen und ihm möglichst seine Arbeitsfähigkeit zu erhalten. Daß dies mit einer kontinuierlich niedrigdosierten zytostatischen Behandlung gut möglich ist, ohne daß andere Nachteile in Kauf genommen werden müssen, zeigen die Ergebnisse unserer Untersuchungen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In einer retrospektiven Studie an 111 Patienten mit gesichertem Plasmozytom wurden Untersuchungen zur Plasmozytom-Therapie angestellt. Die beiden am häufigsten verwendeten Zytostatika waren Melphalan und Cyclophosphamid. Im allgemeinen wurde nach dem kontinuierlich niedrigdosierten Medikationsprinzip behandelt: Bei Melphalan begann man mit 4-6 mg/die bis zu einer Gesamtdosis von 100-120 mg. Die Behandlung wurde sodann je nach Leukozyten- und Thrombozytenzahl mit 1-2 mg/die fortgeführt. Bei Cyclophosphamid begann man mit 200 mg/die i.v., 10 bis 15 Tage lang, und führte dann die Therapie mit 100-150 mg/die p.o. weiter. In Kombination dazu wurde meist ein Kortikoid und in der Mehrzahl der Fälle auch ein Anabolikum verabreicht. Bei Bedarf wurden zusätzlich symptomatische und allgemeinterapeutische Maßnahmen durchgeführt.

Folgende bisher gültige Kriterien für einen Therapieerfolg wurden überprüft: Abnahme des M-Gradienten, Anstieg des Hämoglobins bei einer zuvor bestehenden deutlichen Anämie, Normalisierung einer Hypercalcämie, Anstieg des Albumins und der polyklonalen Immunglobuline sowie röntgenologische Zeichen ("Osteoporose", Osteolysen) und subjektive Kriterien (besonders Knochenschmerzen).

Die mittlere Überlebenszeit für das Gesamtkollektiv betrug 4.8 Jahre, gerechnet vom Zeitpunkt der spezifischen Diag-

nosestellung an. Zwischen den Überlebensraten der Frauen und der Männer bestand kein signifikanter Unterschied. Ebenso waren die Unterschiede zwischen den L-Typen kappa und lambda nicht signifikant. Auffällig war jedoch die signifikant kürzere Überlebenszeit der Bence-Jones-Plasmozytome (3.5 J.) gegenüber den IgG-Plasmozytomen (5.6 J.) und den IgA-Plasmozytomen (4.8 J.). Sicher ist dies durch die relativ späte Diagnosestellung bei den Bence-Jones-Plasmozytomen mitbedingt.

Weiter zeigte sich, daß in erster Linie der Hämoglobinwert, die Höhe des Serumcalciums und eine Niereninsuffizienz prognostische Bedeutung für die Überlebenszeit hatten. Ein Hb-Anstieg von mindestens 2 g/100ml während der Therapie bei einer zuvor bestehenden Anämie von unter 11 g/100ml wirkten sich ebenso wie ein hoher Hämoglobinwert (über 13 g/100ml) zu Behandlungsbeginn deutlich positiv auf die Überlebenszeit aus. Patienten mit einer Hypercalcämie oder einer Niereninsuffizienz hatten eine signifikant kürzere Überlebenszeit ($p < 0.05$). Die Höhe des M-Gradienten zu Therapiebeginn und auch eine Abnahme des M-Gradienten während der Therapie hatten dagegen keinen wesentlichen Einfluß auf die Überlebenszeit.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS W.S., A.W. SKOOG
Management of multiple myeloma
J.chron.Dis. 6, 446 (1957)
2. ALEXANIAN R., D.E. BERGSAGEL, P.J. MIGLIORE,
W.K. VAUGHN, C.D. HOWE
Melphalan therapy for plasma cell myeloma
Blood 31, 1 (1968)
3. ALEXANIAN R. et al.
Treatment for multiple myeloma
J.Amer.med.Ass. 208, 1680 (1969)
4. ALEXANIAN R. et al.
Combination chemotherapy for multiple myeloma
Cancer 30, 382 (1972)
5. ALEXANIAN R., S. BALCERZAK, J. BONNET, E. GEHAN,
A. HAUT, et al.
Prognostic factors in multiple myeloma
Cancer 36, 1192 (1975)
6. ALEXANIAN R., S. BALCERZAK, A. HAUT, J. HEWLETT,
E. GEHAN (SWOG)
Remission maintenance therapy for multiple myeloma
Arch.Intern.Med. 135, 147 (1975)

7. ALEXANIAN R., S. SALMON, J. BONNET, E. GEHAN, A. HAUT,
J. WEICK
Combination therapy for multiple myeloma
Cancer 40, 2765 (1977)
8. ALEXANIAN R., S. SALMON, J. BONNET, E. GEHAN, A. HAUT,
J. WEICK
Chemotherapy for multiple myeloma
Raven Press, New York 1977
9. BERGEL F., J.A. STOCK
Cytotoxic alpha-amino-acids and peptides
Brit.Emp.Cancer Camp. 31, 6 (1953)
10. BERGSAGEL D.E., C.C. SPRAGUE, C. AUSTIN, K.M. GRIFFITH
Evaluation of new chemotherapeutic agents in the
treatment of multiple myeloma. IV. L-Phenylalanine
mustard
Cancer Chemother.Rep. 21, 87 (1962)
11. BERGSAGEL D.E., K.M. GRIFFITH, A. HAUT, W.G. STUCKEY
The treatment of plasma cell tumors
Adv.Cancer Res. 10, 311 (1967)
12. BERGSAGEL D.E., D.H. COWAN, R. HASSELBECK
Plasma cell myeloma: response of melphalan-resistant
patients to high-dose intermittent cyclophosphamide
Canad.med.Ass.J. 107, 851 (1972)

13. BERGSAGEL D.E., W. PRUZANSKI
Treatment of plasma cell myeloma with cytotoxic agents
Arch.Intern.Med. 135, 172 (1975)
14. BERGSAGEL D.E.
Plasma cell myeloma: prognostic factors and criteria of response to therapy
Raven Press, New York (1975)
15. BLOKHIN N., L.F. LARIONOV, N.I. PEREVODCHIKOVA
Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic disease
Ann.N.Y.Acad.Sci. 68, 1128 (1958)
16. BOCK H.E.
Zur Therapie der Plasmozytome (Kahlersche Krankheit)
Med. et Hyg. 17, 482 (1959)
17. BOLL I., G. MERSCH, S. SCHOEN, U. GOETTKE, G. LUCKE
Hormoneinwirkung auf die Proliferationskinetik humaner Knochenmarkkulturen
Klin.Wschr. 46, 608 (1968)
18. BOLL I.
Komplette hämatologische Remission eines multiplen Myeloms
Dtsch. med. Wschr. 95, 2434 (1970)

19. BRODSKY I., L.H. DENNIS, N.A. DE CASTRO, L. BRADY,
S.B. KAHN

Effect of testosterone enanthate and alkylating
agents on multiple myeloma

J.Amer.med.Ass. 193, 102 (1965)

20. BROOK J., J.R. BATEMAN, J.L. STEINFELD

Evaluation of melphalan in treatment of multiple
myeloma

Cancer Chemother.Rep. 36, 25 (1964)

21. BROOK J., J.R. BATEMAN, E.F. GODES, E. NAKAMURA,
J.L. STEINFELD

Long-term low dose melphalan treatment of multiple
myeloma

Arch.Intern.Med. 131, 545 (1973)

22. BRUNNER K.W.

Die Therapie des Plasmozytoms

Dtsch.med.Wschr. 34, 1505 (1967)

23. COHEN H.J., R.W. RUNDLES

Managing the complications of plasma cell myeloma

Arch.Intern.Med. 135, 177 (1975)

24. EHRHART H.

Chemotherapie maligner Bluterkrankungen

Klin.Wschr. 22, 1113 (1967)

25. FASS H.

Über die zytostatische Behandlung des Plasmozytoms
Med.Mschr. 16, 389 (1962)

26. FATEH-MOGHADAM A.

Paraproteinämische Hämoblastosen: in H. Schwiegk,
Handbuch der Inneren Medizin II/5
Springer-Verlag, Heidelberg (1974)

27. FATEH-MOGHADAM A., P. SANDEL, H. EHRHART, M. KNEDEL

Ergebnisse der Plasmozytomtherapie
Blut 18, 395 (1976)

28. FEINLEIB M., B. MAC MAHON

Duration of survival in multiple myeloma
J.Nat.Cancer Inst. 24, 1259 (1960)

29. FLEISCHHACKER H.

Therapie des Plasmozytoms
Dtsch.med.Wschr. 37, 2104 (1971)

30. FLEISCHHACKER H.

Paraproteinämien
Grundlegendes zu Diagnostik und Therapie
Der inform. Arzt 4, 70 (1977)

31. FREY-WETTSTEIN M.

Myelomtherapie
Schweiz.med.Wschr. 22, 773 (1976)

32. FRÖHLICH CH., U. KÖHLE, R. RIETSCH
Der Einfluß der Therapie auf die Überlebenszeit
von Plasmozytompatienten in Abhängigkeit vom
Krankheitsstadium und der Therapieintensität
Med.Welt 22, 713 (1971)
33. GALTON D.A.
Treatment of myelomatosis - M.R.C. trial
Brit.med.J. 1971 II, 323
34. GARDNER F.H., J.C. PRINGLE
Androgens and erythropoiesis
Arch.Intern.Med. 107, 846 (1961)
35. GEORGE R.P., J.L. POTH, D.GORDON, S.L. SCHREIER
Multiple myeloma - intermittent combination
chemotherapy compared to continuous therapy
Cancer 6, 1665 (1972)
36. GERHARTZ H., P. OBRECHT, C. RAMSBOTT
Zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs und der
Lebenserwartung Plasmozytomkranker durch die Chemo-
therapie
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 7, 496 (1965)
37. GOERTTLER K.
Risiken und Nebenwirkungen zytotoxischer Therapie
Diagnostik 10, 367 (1977)

38. HARRINGTON W.J., W.C. MOLONEY
The treatment of multiple myeloma with urethane
Cancer 3, 253 (1950)
39. HAYES D.M., J.H. MOON, B. HOOGSTATEN, J.B. HARLEY
Combination therapy with thioguanine and azaserine
for multiple myeloma
Cancer Chemother. Rep. 51, 235 (1967)
40. HIRSCHER H.
Über Veränderungen der Zellmorphologie und des
Serumeiweißbildes beim Plasmozytom unter Zytosta-
tika, insbesondere Urethan
Folia haemat. 71, 451 (1953)
41. HOLLAND J.F., H. HOSLEY, C. SCHARLAU, P.P. CARBONE,
E. FREI, C.O. BRINDLEY, T.C. HALL, B.I. SHNIDER,
G.L. GOLD, L. LASAGNA, A.H. OWENS, S.P. MILLER
A controlled trial of urethane treatment in multiple
myeloma
Blood 3, 328 (1966)
42. HOOGSTRATEN B. et al.
Melphalan in multiple myeloma
Blood 1, 74 (1967)

43. JOHANSSON B.
Prognostic factors in myelomatosis
Brit.med.J. 1971 II, 324
44. KANZLER G., N. FIRNSIEN, O. WETTER
Plasmozytombehandlung mit anabolen Steroiden
Med. Welt 8, 304 (1970)
45. KANZOW U.
Die Therapie der Paraproteinämien
Blut 11, 113 (1969)
46. KAPLAN E.L., P. MEIER
Nonparametric estimation from incomplete observations
J.Amer.Stat.Assoc. 53, 457 (1958)
47. KOPPENFELS R.
Klinische Erfahrungen mit dem Plasmozytom unter
besonderer Berücksichtigung der Röntgendiagnostik
und der Strahlentherapie
Strahlenther. 142, 276 (1971)
48. KORST D.R., A. ARBOR, G.O. CLIFFORD, I. LOUIS
Multiple myeloma II. Analysis of cyclophosphamide
therapy in 165 patients
J.Amer.med.Ass. 189, 758 (1964)

49. KYLE A.R. et al.

Evaluation of tryptophan mustard in patients with
plasmocytic myeloma
Cancer Res. 27, 510 (1967)

50. KYLE A.R., J.E. MALDONADO, E. D. BAYRD

Treatment of multiple myeloma
Mayo Clin.Proc. 43, 730 (1968)

51. KYLE A.R., R. ELVEBACK

Management and prognosis of multiple myeloma
Mayo Clin.Proc. 51, 751 (1976)

52. LEE J.B., G. SAHAKIAN, B.D. CLARKSON, I.H. KRAKOFF

Combination chemotherapy of multiple myeloma with
Alkeran, Cytoxan, Vincristine, Prednisone and BCNU
Cancer 33, 533 (1974)

53. LEONE L.A., M.M. ALBALE

Multiple myeloma: prolonged periods of remission can
be produced in myelomatosis with alkylating agents
Rhode Island med.J. 17, 478 (1965)

54. LITTLE J.R., V. LOEB

Immunglobulin abnormalities and current status
of treatment of multiple myeloma
J.Amer.med.Ass. 208, 1688 (1969)

55. LÖFFLER H., K. SCHULTIS

Die Behandlung der Hämoblastosen und malignen Lymphome
Med.Welt 6, 393 (1968)

56. LUTTGENS W.F., E.D. BAYRD

Treatment of multiple myeloma with urethane
J.Amer.med.Ass. 147, 824 (1951)

57. MALPAS J.S.

Management of multiple myeloma
Brit.med.J. 1969 II, 163

58. MÄRKI H.H., F. WUHRMANN, A. LARGIADER

Zur prognostischen Beurteilung der Plasmozytomkrankheit
Schweiz.med.Wschr. 18, 585 (1965)

59. MAYERHOFER S.

Zytostatische Therapie mit Trenimon
Münch.med.Wschr. 107, 1776 (1965)

60. MORELL A., F. SKVARIL, H.P. RÜST, G.A. SPENGLER,
K. BRUNNER, S. BARANDUN

Zur Prognose des multiplen Myeloms
Schweiz.med.Wschr. 100, 1990 (1970)

61. ONODERA S., M. OHTAKI, K. OIKAWA, M. MIKAMI, I. SATO,
K. NIKAWA, T. SUZUKI

Treatment of multiple myeloma and macroglobulinaemia
Waldenstroem: A long-term follow-up study
Tohoku J.exp.Med. 116, 317 (1975)

62. OSSERMANN E.F.

Plasma cell myeloma

New.Engl.J.med. 261, 1006 (1959)

63. PETO R.

Urea, albumine and response rates

Brit.med.J. 1971 II, 324

64. PETO R., M.C. PIKE

Conservatism of the approximation $\sum (O - E)^2 / E$ in the
Logrank test for survival data or tumor incidence data
Biometrics 29, 579 (1973)

65. RAMSBOTT C., H. GERHARTZ, P. OBRECHT

Zur Lebenserwartung unbehandelter und behandelter
Plasmozytomkranker

Blut 14, 217 (1967)

66. REIKOWSKI H., H. THIEL, H.F. MÄNNL, K.T. HOFMANN,
F. STÄDTER

Das primäre isolierte Magenplasmozytom

Med.Welt(Stuttg.) 22, 1988 (1971)

67. RUNDLES R.W., R.J. RIEVES

Multiple myeloma II. Variability of roentgen
appearance and effect of urethane therapy on
skeletal disease

Amer.J.Roentgenol. 64, 799 (1950)

68. SALMON S.E., B.A. SAMAL, D.M. HAYES, H. HOSLEY,
S.P. MILLER, A. SCHILLING
Role of gammaglobulin for immunoprophylaxis in
multiple myeloma
Cancer Chemother.Rep. 51, 179 (1967)
69. SALOKANNEL S.J., I.P. PALVA, T. TIMONEN, W.J. KAIKAINEN
Cyclophosphamide in the treatment of multiple myeloma
Blut 23, 129 (1971)
70. SCHUMACHER K., J. LANGE, K.W. FRITZ
Zur Therapie des Plasmozytomes mit dem zyklischen
N-Lost-Phosphamidester Endoxan
Münch.med.Wschr. 104, 2110 (1962)
71. SKOOG W.A., W.S. ADAMS, J.W. COBURN
Metabolic balance study of a patient with multiple
myeloma treated with dexamethasone
Amer.J.med. 34, 417 (1963)
72. SNAPPER I., B. SCHNEID
On the influence of stilbamidine on myeloma cells
Blood 1, 534 (1956)
73. SNAPPER I., A. KAHN
Myelomatosis. Fundamentals and clinical features
Basel, New York. S. Karger (1971)

74. SONNTAG R., E. FAVRE, G. MARTZ
Therapeutische Erfahrungen beim multiplen Myelom
Schweiz.med.Wschr. 102, 1588 (1972)
75. SONNTAG R.W.
Richtlinien zur heutigen Therapie des multiplen
Myeloms
Schweiz.med.Wschr. 103. 1324 (1973)
76. SONNTAG R.W.
Therapie des Myeloms
Dtsch.med.Wschr. 36, 1289 (1977)
77. SOUTHEASTERN CANCER STUDY GROUP
Treatment of myeloma
Arch.Intern.Med. 135, 157 (1975)
78. Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik
Deutschland
Kohlhammer, Stuttg., Mainz (1976)
79. VELEZ-GARCIA, E.N. MALDONADO
Long-term follow-up and therapy in multiple myeloma
Cancer(Philad.) 27, 44 (1971)
80. WALDENSTRÖM J.
Diagnosis and treatment of multiple myeloma
New York, Grune&Stratton (1970)

81. WALDENSTRÖM J.

Melphalan therapy in myelomatosis

Brit.Med.J. 14, 859 (1964)

82. WILMANNS W.

Klinik und Therapie des Plasmazytoms

Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 81, 938 (1975)

83. WITTS J.I. et al.

Myelomatosis: comparison of melphalan and cyclo-
phosphamide therapy

Brit.Med.J. 1, 640 (1971)

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern der Universität München (Direktor: Prof.Dr. M.Knedel) durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. M. Knedel und Herrn Prof. Dr. A. Fateh-Moghadam darf ich für die Überlassung des Themas, des Institutsmaterials sowie für die Benutzung der Institutseinrichtungen und die Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit recht herzlich danken.

Ganz besonderen Dank möchte ich Herrn P. Sandel für die statistische Beratung, die technische Vorbereitung und die zahlreichen Anregungen aussprechen.

Lebenslauf

Am 12. Februar 1950 wurde ich als erstes Kind des Spenglermeisters Xaver Gerber und seiner Ehefrau Erna, geb. Rascher, in Regensburg geboren.

Von 1956 bis 1962 besuchte ich die Volksschule in Dietldorf. Von 1962 bis 1964 besuchte ich das Gymnasium in Ensdorf. 1964 trat ich an das Albertus-Magnus-Gymnasium in Regensburg über, wo ich 1971 die Reifeprüfung bestand.

Nach einem 12-semestrigen Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München legte ich am 25. April 1978 erfolgreich die Ärztliche Prüfung ab.

Die Approbation wurde mir am 8. Mai 1978 erteilt.

